

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2002年12月19日 (19.12.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/100812 A1

(51) 国際特許分類: C07C 59/64, 59/66, 59/68, 59/72, 59/90, 233/25, 251/50, 251/52, 251/54, 255/54, 271/22, 271/28, 271/58, 309/73, 309/75, 311/17, 317/22, C07D 213/64, 213/65, 215/20, 215/22, 295/18, 317/72, 333/16, 417/04, A61K 31/192, 31/27, 31/357, 31/381, 31/40, 31/425, 31/427, 31/44, 31/47, 31/4704, A61P 1/00, 1/04, 1/18, 3/04, 3/06, 3/10, 9/10, 19/10, 25/28, 29/00, 35/00, 37/02, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/03866

(22) 国際出願日: 2002年4月18日 (18.04.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2001-123346 2001年4月20日 (20.04.2001) JP  
特願2002-36274 2002年2月14日 (14.02.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザイ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒112-8088 東京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 松浦 史義 (MATSUURA, Fumiyoshi) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城県つくば市松代3-25-205 Ibaraki (JP). 江守 英太 (EMORI, Eita) [JP/JP]; 〒300-0061 茨城県土浦市並木1-8-19-202 Ibaraki (JP). 篠田 昌信 (SHINODA, Masanobu) [JP/JP]; 〒300-1249 茨城県稲敷郡基崎町若葉4-1 Ibaraki (JP). クラーク リチャード (CLARK, Richard) [GB/JP]; 〒300-0845 茨城県土浦市乙戸南2-20-22 Ibaraki (JP). 笠井 俊二 (KASAI, Shunji) [JP/JP]; 〒302-0102 茨城県守谷市松前台7-9-11 Ibaraki (JP). 佳富 英樹 (YOSHITO, Hideki) [JP/JP]; 〒300-3261 茨城県つくば市花畑2-11-2 ソリオ花畑202号 Ibaraki (JP). 山崎

一斗 (YAMAZAKI, Kazuto) [JP/JP]; 〒305-0031 茨城県つくば市吾妻3-19-13-304 Ibaraki (JP). 井上 敬 (INOUE, Takashi) [JP/JP]; 〒305-0046 茨城県つくば市東2-2-1 シャトー東201 Ibaraki (JP). 宮下 定一 (MIYASHITA, Sadakazu) [JP/JP]; 〒305-0856 茨城県つくば市観音台1-35-19-2-402 Ibaraki (JP). 日原 太郎 (HIHARA, Taro) [JP/JP]; 〒305-0061 茨城県つくば市稲荷前9-7 つくばね第2寮306号 Ibaraki (JP). 原田 均 (HARADA, Hitoshi) [JP/JP]; 〒300-1232 茨城県牛久市上柏田2-24-27 Ibaraki (JP). 大橋 香弥 (OHASHI, Kaya) [JP/JP]; 〒305-0856 茨城県つくば市観音台1-35-19 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 古谷 馨, 外 (FURUYA, Kaoru et al.); 〒103-0007 東京都中央区日本橋浜町2-17-8 浜町花長ビル6階 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

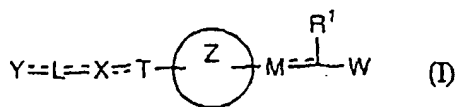
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: CARBOXYLIC ACID DERIVATIVE AND SALT THEREOF

(54) 発明の名称: カルボン酸誘導体及びその塩



and T each represents a single bond, alkylene, alkynylene, etc.; M represents alkylene, etc.; W represents carboxyl; X represents oxygen, -NR<sup>X1</sup>CQ<sup>1</sup>O-, -OCQ<sup>1</sup>NR<sup>X1</sup>-, -CQ<sup>1</sup>NR<sup>X1</sup>O- (wherein Q<sup>1</sup> represents oxygen, etc. and R<sup>X1</sup> represents hydrogen, alkyl, etc.), etc.; and Y and Z each represents an optionally substituted 5- to 14-membered aromatic group, etc.

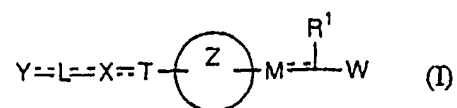
(57) Abstract: A medicine containing as the active ingredient a novel carboxylic acid derivative useful as an insulin resistance ameliorant. The carboxylic acid derivative is represented by the following general formula (I). Also provided are a salt or ester of the derivative and a hydrate of either. (I) In the formula, R<sup>1</sup> represents carboxyl, alkyl, alkoxy, etc.; L

[続葉有]



(57) 要約:

本発明は、インスリン抵抗性改善剤として有用な新規カルボン酸誘導体を有効成分とする医薬を提供する。詳しくは、下記一般式（I）で示されるカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物を提供する。



式中 $R^1$ はカルボキシル基、アルキル基、アルコキシ基などを；L、Tは単結合、アルキレン基、アルキニレン基などを；Mはアルキレン基などを、Wはカルボキシル基を；Xは酸素原子、 $-NR^{11}CQ^1O-$ 、 $-OCQ^1NR^{11}-$ 、 $-CQ^1NR^{11}O-$ （ここで $Q^1$ は酸素原子などを、 $R^{11}$ は水素原子、アルキル基などをそれぞれ示す）などを；Y、Zは置換基を有していてもよい5-14員芳香族基などを示す。

## 明細書

## カルボン酸誘導体およびその塩

## 技術分野

本発明は、高血糖症、高脂血症、炎症性疾患の予防・治療に有用な新規カルボン酸誘導体もしくはその塩またはそれらの水和物およびそれらからなる医薬に関する。

## 従来技術

糖尿病 (Diabetes mellitus) は内因性インスリン (膵臓のランゲルハンス島  $\beta$  細胞で産生・分泌される血糖低下ホルモン) の絶対的または相対的欠乏による持続的な高血糖状態のことをいい、この状態が引き起こす代謝異常が様々な病態となって現れる疾患である。

糖尿病は、治療上インスリンの投与が絶対的に必要なインスリン依存性糖尿病 (insulin dependent diabetes mellitus: IDDM: 第一型糖尿病) とインスリン非依存性糖尿病 (non insulin dependent diabetes mellitus: NIDDM: 第二型糖尿病) および、その他の糖尿病 (二次性糖尿病: 他の病気の一つの症状として糖尿病が発症する場合) とに大別される。

特に生活の近代化に伴い、過食、運動不足などにより NIDDM が急増し、社会問題となっている。IDDM が主に小児に発症するのに対し、NIDDM は一般に中年以降の発症が多く我が国糖尿病の大部分を占める。遺伝的な素因に上記のような過食、運動不足、肥満、ストレスなどインスリンの働きを妨げる誘因 (インスリン抵抗性) が加わり、発症するといわれている。

このように糖尿病にはカロリーの過剰摂取と運動不足による肥満が関係しているため、その治療は食餌療法、運動療法、および薬物療法を三本柱とする。

しかし、昨今の高齢化にともなう高齢者の増加で食餌療法や運動療法が難しい場合も少なくない。

NIDDM の薬物療法では、経口血糖降下薬としてトルブタミド、クロルプロパミド、トラザミドなどのスルホニルウレア (SU) 薬と塩酸メトホルミン、ブホルミンなどのピグアナイド (BG) 薬などが使用されているが、NIDDM の病態の特徴はインスリン不足とインスリン抵抗であり、膵臓  $\beta$  細胞からのインスリン分泌を刺激する SU 薬では、インスリン分泌は十分あるのに標的臓器で上手くコントロールされずに高血糖がみられるという NIDDM のインスリン抵抗性に対しては、有効な治療薬とはいえなかった。また、BG 薬には乳酸アシドーシス発症の危険性があり一定の制限下用いられることになる。さらにこれらの薬物では副作用として重篤な低血糖を起こす場合も多かった。

これらを改善するため新しい作用機序の薬物開発が進められており、トログリタゾン (Troglitazone)、ピオグリタゾン (Pioglitazone)、ロシグリタゾン (Rosiglitazone) などのチアゾリジン誘導体はインスリン抵抗性改善薬と呼ばれ、膵臓からのインスリンの分泌を促進することなく、インスリン抵抗性を改善 (インスリン作用を増強) し、血糖を低下させることができ近年注目を集めている。

チアゾリジン系の薬剤は脂肪細胞の分化に関係し、核内受容体である PPAR $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor gamma : 脂肪細胞の分化に重要な転写因子) を介してその作用を発現していることがわかってきた (J. Biol. Chem., 270, p12953-12956, 1995)。この前脂肪細胞の分化により TNF $\alpha$ 、FFA および leptin の分泌の少ない未成熟な小さな脂肪細胞が増加し、結果としてインスリン抵抗性が改善される。

上記トログリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾンなどのチアゾリジン誘導体も PPAR $\gamma$  の agonist として作用し、インスリン抵抗性改善効果を発現している。

ところで、PPAR には  $\gamma$  の他にも  $\alpha$ 、 $\beta$  ( $\delta$ ) などいくつかのサブタイプが発見されており、いずれも脂質代謝に関係する遺伝子の発現を調節している。これらのサブタイプは同一生物種内でのホモロジーよりも、各サブタイプの異性物種の間でのホモロジーが高いこと、および組織分布についても  $\gamma$  がほとんど脂肪組織に局在するのに対し、 $\alpha$  は主に肝臓、それから心臓や腎臓に存在していることから、各サブタイプのそれぞれが独立した機能を担っていると考えられていた。近年 PPAR $\gamma$  は LPL、



acyl-CoA carboxylase、GPDH などの遺伝子群の発現を亢進し、当を脂質に変え貯蔵する脂質同化作用を主として仲介するのに対して、PPAR $\alpha$ は脂肪酸の細胞内への取り込み及びその酸化に関連した遺伝子群の発現を調節し脂質を分解する脂質異化作用を仲介することがわかってきた。

更に最近では PPAR の各サブタイプと様々な疾患との関連に関する広範囲な研究がなされている。(J. Med. Chem., 2000, 43 (4), 527-550; Trends Cardiovasc. Med., 2000, 10, p238-245)

PPAR $\gamma$  及び  $\alpha$  の dual agonist であるチアゾリジン誘導体としては特開平 9-48771 号公報などで開示される化合物が知られている。

また、カルボン酸部分をその構造内に有するインスリン抵抗性改善剤としてはいくつかの化合物が知られている (Current Pharmaceutical Design, 2, No. 1, p85-102, 1996; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 6, No. 17, p2121-2126, 1996; W0200075103; W09918066; W09916758)。

しかし、PPAR $\gamma$  agonist の一部の薬物では肝障害が報告されており使用にあたり注意が必要であり、その治療効果および毒性など副作用の両面で未だ十分に満足する薬物は得られていない。

また、チアゾリジン部分をカルボン酸誘導体に置換した化合物は、文献的紹介にとどまり上市されていない。さらにそのような化合物が PPAR $\gamma$  および  $\alpha$  の dual agonist として使用できることは報告がなく、ましてや  $\gamma$ 、 $\alpha$ 、および  $\beta$  ( $\delta$ ) の triple agonist 作用については全く知られていない。しかし、上記で述べたような PPAR $\gamma$  agonist の毒性はチアゾリジン部分に由来する特有のものという推測もあり、それ以外の新たな構造で上記の作用を発現する化合物を発見できれば毒性を完全に回避できる可能性があり非常に有用である。

これまでの薬物は動脈硬化と密接な関連を有する中性脂肪 (TG: Triglyceride) に関しても、その効果は未だ十分ではない。

さらに PPAR $\beta$  ( $\delta$ ) は脂肪細胞分化の誘導作用が知られており (J. Biol. Chem., 274, No. 31, p21920-21925)、これによりコレステロールが低下することも報告されており (W09904815)、さらにこのサブタイプに対する agonist 活性をも有する化合物を

発見できれば、これまでのインスリン抵抗性改善薬のさらなる活性の向上や、肝毒性などの副作用の軽減が期待できる。

また、PRAR 受容体リガンドとして、ジアリール酸誘導体が W000/64888A に、トリアリール酸誘導体が W000/64876A に開示されている。

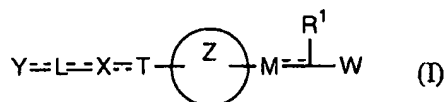
上記の点から優れた薬剤の開発が待望されている。

#### 発明の開示

本発明者らは、これら種々点を満たす抗高血糖症の予防や治療に有効な医薬の提供を目的とし、鋭意研究を行った結果、新規な構造を有するカルボン酸誘導体が、優れた抗高血糖・抗高脂血作用を有することを見だし、本発明を完成した。

すなわち本発明は、

##### 1) 一般式



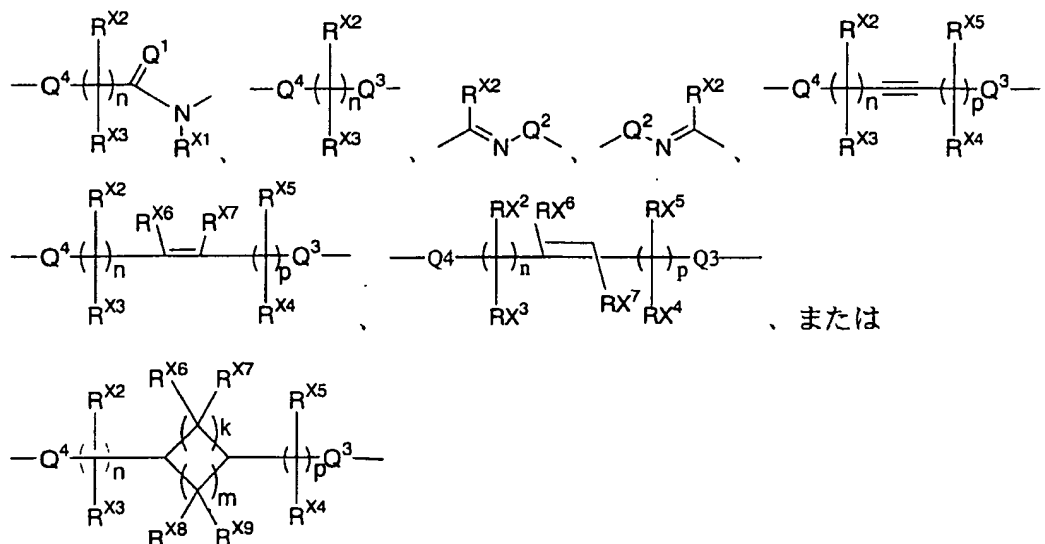
〔式中 R<sup>1</sup> は水素原子、水酸基、ハロゲン、カルボキシル基、またはそれぞれ 1 以上の置換基を有していてもよい、炭素数 1 ないし 6 のアルキル基、炭素数 1 ないし 6 のアルコキシ基、炭素数 1 ないし 6 のアルキルチオ基、炭素数 1 ないし 6 のヒドロキシアリル基、炭素数 1 ないし 6 のヒドロキシアリコキシ基、炭素数 1 ないし 6 のヒドロキシアリルチオ基、炭素数 1 ないし 6 のアミノアルキル基、炭素数 1 ないし 6 のアミノアルコキシ基、炭素数 1 ないし 6 のアミノアルキルチオ基、炭素数 1 ないし 6 のハロゲン化アルキル基、炭素数 1 ないし 6 のハロゲン化アルコキシ基、炭素数 1 ないし 6 のハロゲン化アルキルチオ基、炭素数 2 ないし 12 のアルコキシアリル基、炭素数 2 ないし 12 のアルコキシアリコキシ基、炭素数 2 ないし 12 のアルコキシアリルチオ基、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル基、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキルオキシ基、炭素数 4 ないし 13 のシクロアルキルアルキルオキシ基、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキルチオ基、炭素数 2 ないし 6 のアルケニル基、炭素数 2 ないし 6 のアルケニルオキシ基、炭素数 2 ないし 6 のアルケニルチオ基、炭素数 2 ないし 6 のアルキニル基、炭素数 2 ないし 6 のアルキニ

ルオキシ基、炭素数 2 ないし 6 のアルキニルチオ基、炭素数 6 ないし 12 のアリール基、炭素数 6 ないし 12 のアリールオキシ基、炭素数 6 ないし 12 のアリールチオ基、炭素数 7 ないし 18 のアルキルアリール基、炭素数 7 ないし 18 のアルキルアリールオキシ基、炭素数 7 ないし 18 のアルキルアリールチオ基、炭素数 7 ないし 18 のアラルキル基、炭素数 7 ないし 18 のアラルキルオキシ基もしくは炭素数 7 ないし 18 のアラルキルチオ基を；L は単結合、またはそれぞれ 1 以上の置換基を有していてもよい、炭素数 1 ないし 6 のアルキレン基、炭素数 2 ないし 6 のアルケニレン基もしくは炭素数 2 ないし 6 のアルキニレン基を；M は単結合、またはそれぞれ 1 以上の置換基を有していてもよい、炭素数 1 ないし 6 のアルキレン基、炭素数 2 ないし 6 のアルケニレン基もしくは炭素数 2 ないし 6 のアルキニレン基を；T は単結合、またはそれぞれ 1 以上の置換基を有していてもよい、炭素数 1 ないし 3 のアルキレン基、炭素数 2 ないし 3 のアルケニレン基もしくは炭素数 2 ないし 3 のアルキニレン基を；W はカルボキシル基を；

---

は、単結合、または二重結合を；X は単結合、酸素原子、 $-NR^{XI}CQ^{I}O-$ （ここで  $Q^I$  は酸素原子または硫黄原子を、 $R^{XI}$  は水素原子、ホルミル基、またはそれぞれ 1 以上の置換を有していてもよい、炭素数 1 ないし 6 のアルキル基、炭素数 1 ないし 6 のハイドロキシアルキル基、炭素数 1 ないし 6 のアミノアルキル基、炭素数 1 ないし 6 のハロゲン化アルキル基、炭素数 2 ないし 12 のアルコキシアルキル基、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル基、炭素数 2 ないし 6 のアルケニル基、炭素数 2 ないし 6 のアルキニル基、炭素数 6 ないし 12 のアリール基、炭素数 7 ないし 18 のアルキルアリール基、炭素数 7 ないし 18 のアラルキル基、炭素数 2 ないし 7 の脂肪族アシル基、もしくは炭素数 7 ないし 19 の芳香族アシル基をそれぞれ示す）、 $-OCQ^{I}NR^{XI}-$ （ $Q^I$  および  $R^{XI}$  はそれぞれ前記定義に同じ基を示す）、 $-CQ^{I}NR^{XI}O-$ （ $Q^I$  および  $R^{XI}$  はそれぞれ前記定義に同じ基を示す）、 $ONR^{XI}CQ^{I}-$ （ $Q^I$  および  $R^{XI}$  はそれぞれ前記定義に同じ基を示す）、 $-Q^2SO_2-$ （ここで  $Q^2$  は酸素原子、または  $-NR^{XII}O-$ （ここで  $R^{XII}$  は水素原子、ホルミル基、またはそれぞれ 1 以上の置換を有していてもよい、炭素数 1 ないし 6 のアルキル基、炭素数 1 ないし 6 のハイドロキシアルキル基、炭素数 1 ないし

6のアミノアルキル基、炭素数1ないし6のハロゲン化アルキル基、炭素数2ないし12のアルコシアルキル基、炭素数3ないし7のシクロアルキル基、炭素数2ないし6のアルケニル基、炭素数2ないし6のアルキニル基、炭素数6ないし12のアリール基、炭素数7ないし18のアルキルアリール基、炭素数7ないし18のアラルキル基、炭素数2ないし7の脂肪族アシル基、もしくは炭素数7ないし19の芳香族アシル基を示す)、 $-\text{SO}_2\text{Q}^2-$  ( $\text{Q}^2$ は前記定義に同じ基を示す)でそれぞれ示される基、一般式



(ここで  $\text{Q}^1$ 、 $\text{Q}^2$  および  $\text{R}^{\text{X}1}$  はそれぞれ前記定義に同じ基を、 $k$  は0ないし5を、 $m$  は1ないし5を、 $n$  および  $p$  はそれぞれ同一または異なってもよく1ないし5を、 $\text{R}^{\text{X}2}$ 、 $\text{R}^{\text{X}3}$ 、 $\text{R}^{\text{X}4}$ 、 $\text{R}^{\text{X}5}$ 、 $\text{R}^{\text{X}6}$ 、 $\text{R}^{\text{X}7}$ 、 $\text{R}^{\text{X}8}$  および  $\text{R}^{\text{X}9}$  は、それぞれ同一または異なってもよい水素原子、水酸基、ハロゲン、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{X}11})\text{R}^{\text{X}12}-$  (ここで  $\text{R}^{\text{X}11}$  および  $\text{R}^{\text{X}12}$  はそれぞれ同一または異なってもよい水素原子、ホルミル基、またはそれぞれ1以上の置換を有していても良い、炭素数1ないし6のアルキル基、炭素数1ないし6のヒドロキシアルキル基、炭素数1ないし6のアミノアルキル基、炭素数1ないし6のハロゲン化アルキル基、炭素数2ないし12のアルコシアルキル基、炭素数3ないし7のシクロアルキル基、炭素数2ないし6のアルケニル基、炭素数2ないし6のアルキニル基、炭素数6ないし12のアリール基、炭素数7ないし18のアルキルアリール基、炭素数7ないし18のアラルキル基、炭素数2ないし7の脂肪族アシル基、もしくは

は炭素数 7 ないし 19 の芳香族アシル基を示す)、

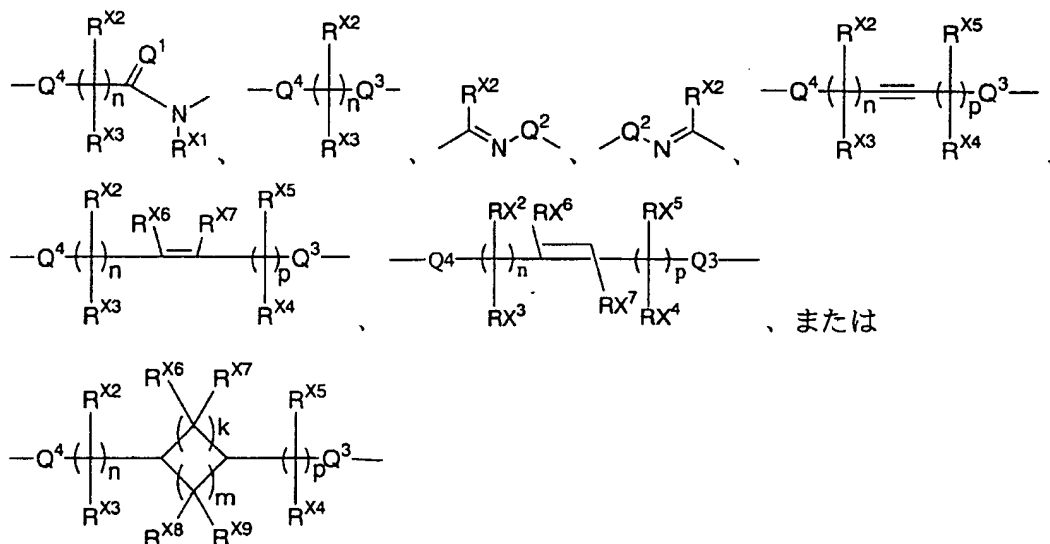
またはそれぞれ 1 以上の置換基を有していてもよい、炭素数 1 ないし 6 のアルキル基、炭素数 1 ないし 6 のアルコキシ基、炭素数 1 ないし 6 のアルキルチオ基、炭素数 1 ないし 6 のヒドロキシアルキル基、炭素数 1 ないし 6 のヒドロキシアルコキシ基、炭素数 1 ないし 6 のヒドロキシアルキルチオ基、炭素数 1 ないし 6 のアミノアルキル基、炭素数 1 ないし 6 のアミノアルコキシ基、炭素数 1 ないし 6 のアミノアルキルチオ基、炭素数 1 ないし 6 のハロゲン化アルキル基、炭素数 1 ないし 6 のハロゲン化アルコキシ基、炭素数 1 ないし 6 のハロゲン化アルキルチオ基、炭素数 2 ないし 12 のアルコキシアルキル基、炭素数 2 ないし 12 のアルコキシアルコキシ基、炭素数 2 ないし 12 のアルコキシアルキルチオ基、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル基、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキルオキシ基、炭素数 4 ないし 13 のシクロアルキルアルキルオキシ基、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキルチオ基、炭素数 2 ないし 6 のアルケニル基、炭素数 2 ないし 6 のアルケニルオキシ基、炭素数 2 ないし 6 のアルケニルチオ基、炭素数 2 ないし 6 のアルキニル基、炭素数 2 ないし 6 のアルキニルオキシ基、炭素数 2 ないし 6 のアルキニルチオ基、炭素数 6 ないし 12 のアリール基、炭素数 6 ないし 12 のアリールオキシ基、炭素数 6 ないし 12 のアリールチオ基、炭素数 7 ないし 18 のアルキルアリール基、炭素数 7 ないし 18 のアルキルアリールオキシ基、炭素数 7 ないし 18 のアルキルアリールチオ基、炭素数 7 ないし 18 のアラルキル基、炭素数 7 ないし 18 のアラルキルオキシ基もしくは炭素数 7 ないし 18 のアラルキルチオ基を示す(ただし、 $R^{X2}$ と $R^{X3}$ 、及び/又は $R^{X4}$ と $R^{X5}$ は一緒になって環を構成していてもよい。)。Q<sup>3</sup>およびQ<sup>4</sup>はそれぞれ同一または異なってもよい酸素原子、(O) S (O)、またはNR<sup>X10</sup>を示す(NR<sup>X10</sup>は前記定義と同じ基を示す))でそれぞれ示される基を;

Yは1以上の置換基を有していてもよく、1以上のヘテロ原子を有していてもよい、5-14員芳香族基、または炭素数3ないし7の脂環式炭化水素基を;

環Zは1から4の置換基を有していてもよく、1以上のヘテロ原子を有していてもよく環の一部が飽和されていてもよい5-14員芳香族基を示す]で表されるカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物;

2) 一般式 (I) において、Y が、1 から 4 の置換基を有していてもよく、1 以上のヘテロ原子を有していてもよい 5-14 員芳香族基である 1) 記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物；

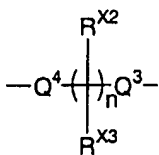
3) 一般式 (I) において、X が、 $-NR^{X1}CQ^1O-$  (ここで  $Q^1$  および  $R^{X1}$  それぞれ前記定義に同じ基を示す)、 $-OCQ^1NR^{X1}-$  ( $Q^1$  および  $R^{X1}$  はそれぞれ前記定義に同じ基を示す)、 $-CQ^1NR^{X1}O-$  ( $Q^1$  および  $R^{X1}$  はそれぞれ前記定義に同じ基を示す)、 $ONR^{X1}CQ^1-$  ( $Q^1$  および  $R^{X1}$  はそれぞれ前記定義に同じ基を示す)、 $-Q^2SO_2-$  (ここで  $Q^2$  は前記定義に同じ基を示す)  $-SO_2Q^2-$  ( $Q^2$  は前記定義に同じ基を示す) でそれぞれ示される基、一般式



(ここで  $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $k$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $p$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{X4}$ 、 $R^{X5}$ 、 $R^{X6}$ 、 $R^{X7}$ 、 $R^{X8}$  および  $R^{X9}$  は、それぞれ前記定義と同じ基を示す) である 1) 又は 2) 記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物；

4) 一般式 (I) において、X が、 $-NR^{X1}CQ^1O-$  (ここで  $Q^1$  および  $R^{X1}$  それぞれ前記定義に同じ基を示す)、 $-OCQ^1NR^{X1}-$  ( $Q^1$  および  $R^{X1}$  はそれぞれ前記定義に同じ基を示す) である 1) ないし 3) のいずれか 1 記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物；

5) 一般式 (I) において、X が一般式

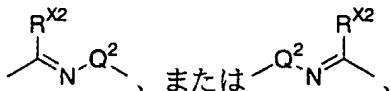


(ここで  $n$ 、 $\text{Q}^3$ 、 $\text{Q}^4$ 、 $\text{R}^{\text{X}2}$  および  $\text{R}^{\text{X}3}$  はそれぞれ前記定義に同じ基を示す) で示される基である 1) ないし 3) のいずれか 1 記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物;

6) 一般式 (I) において、 $\text{L}$  が単結合、または 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 1 ないし 6 のアルキレン基であり、 $\text{X}$  が単結合、または酸素原子であり、 $\text{T}$  が 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 2 ないし 6 のアルキニレン基である 1) 記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物;

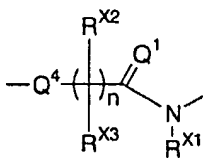
7) 一般式 (I) において、 $\text{L}$  が 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 2 ないし 6 のアルキニレン基であり、 $\text{X}$  が単結合、または酸素原子であり、 $\text{T}$  が単結合、または 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 1 ないし 6 のアルキレン基である 1) 記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物;

8) 一般式 (I) において、 $\text{X}$  が一般式



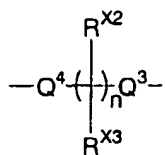
(ここで  $\text{Q}^2$  および  $\text{RX}2$  は前記定義に同じ基を示す) である 1) 記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物;

9) 一般式 (I) において、 $\text{X}$  が一般式



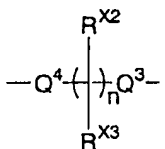
(ここで  $n$ 、 $\text{Q}^1$ 、 $\text{Q}^4$ 、 $\text{R}^{\text{X}1}$ 、 $\text{R}^{\text{X}2}$ 、 $\text{R}^{\text{X}3}$  は前記定義に同じ基を示す) である 1) 記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物;

10) 一般式 (I) において、 $\text{X}$  が一般式



(ここで  $Q^3$  および  $Q^4$  は酸素原子を、 $n$ 、 $R^{X2}$  および  $R^{X3}$  はそれぞれ前記定義に同じ基を示す) で示される基である 1) 記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物;

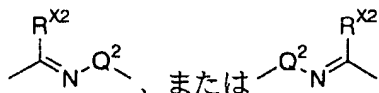
1 1) 一般式 (I) において、 $X$  が一般式



(ここで  $Q^3$  および  $Q^4$  は酸素原子を、 $n$  は 2 ないし 5 を、 $R^{X2}$  および  $R^{X3}$  はそれぞれ前記定義に同じ基を示す。ただし  $R^{X2}$  および  $R^{X3}$  のうちいずれか 1 つは必ず水素原子以外の基である) で示される基であり、 $L$  は単結合、または 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 1 ないし 3 のアルキレン基であり、 $T$  は単結合、または 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 1 ないし 3 のアルキレン基である 1 0) 記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物;

1 2) 一般式 (I) において、 $X$  が一般式  $-NR^{XI}CQ^I O-$  (ここで  $Q^I$  は酸素原子を、 $R^{XI}$  は前記定義に同じ基を示す)、または  $-OCQ^I NR^{XI}-$  ( $Q^I$  は酸素原子を、 $R^{XI}$  は前記定義に同じ基を示す) であり、 $L$  は単結合、または 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 1 ないし 3 のアルキレン基であり、 $T$  は単結合、または 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 1 ないし 3 のアルキレン基である 4) 記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物;

1 3) 一般式 (I) において、 $X$  が一般式

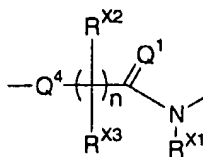


( $Q^2$  は酸素原子を、 $R^{X2}$  は前記定義に同じ基を示す) であり、 $L$  は単結合、または 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 1 ないし 3 のアルキレン基であり、 $T$  は単結合、または 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 1 ないし 3 のアルキレン基



である 8) 記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物；

1 4) 一般式 (I) において、X が一般式



( $Q^1$ 、 $Q^4$ は酸素原子を、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ はそれぞれ前記定義に同じ基を、 $n$ は1ないし5を示す)であり、 $L$ は単結合、または1以上の置換基を有していてもよい炭素数1ないし3のアルキレン基であり、 $T$ は単結合、または1以上の置換基を有していてもよい炭素数1ないし3のアルキレン基である 9) 記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物；

1 5) 一般式 (I) において、X が $-Q^2SO_2-$ 、または $-SO_2Q^2-$  ( $Q^2$ は酸素原子を示す)であり、 $L$ は単結合、または1以上の置換基を有していてもよい炭素数1ないし3のアルキレン基であり、 $T$ は単結合、または1以上の置換基を有していてもよい炭素数1ないし3のアルキレン基である 3) 記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物；

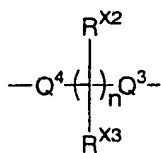
1 6) 一般式 (I) において、X が $-CQ^1NR^{X1}O-$ 、または $ONR^{X1}CQ^1-$  ( $Q^1$ は酸素原子を、 $R^{X1}$ は前記定義に同じ基を示す)であり、 $L$ は単結合、または1以上の置換基を有していてもよい炭素数1ないし3のアルキレン基であり、 $T$ は単結合、または1以上の置換基を有していてもよい炭素数1ないし3のアルキレン基である 3) 記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物；

1 7) 一般式 (I) において、 $M$ が炭素数1ないし6のアルキレン基であり、 $R^1$ はカルボキシル基、またはそれぞれ1以上の置換基を有していてもよい、炭素数1ないし6のアルキル基、炭素数1ないし6のアルコキシ基、炭素数1ないし6のアルキルチオ基、炭素数6から12のアリールオキシ基、または炭素数7から18のアラルキルオキシ基である 1 1) 記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物；

1 8) 一般式 (I) において、環  $Z$  が1から4の置換基を有していてもよい 1, 3

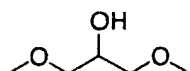
ーフェニレン基である 17) 記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物；

19) 一般式 (I) において、X が一般式



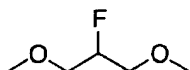
(ここで Q<sup>3</sup> および Q<sup>4</sup> は酸素原子を、n は 3 ないし 5 を、R<sup>X2</sup> および R<sup>X3</sup> は水素原子、ヒドロキシル基、またはフッ素原子である。ただし R<sup>X2</sup> および R<sup>X3</sup> のうちいずれか 1 つは必ず水素原子以外の基である) で示される基である 11) 又は 18) 記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物；

20) 一般式 (I) において、X が一般式



である 19) 記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物；

21) 一般式 (I) において、X が



である 19) 記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物；

22) 一般式 (I) において、M がメチレン基であり、R<sup>1</sup> は 1 以上の置換基を有していてもよい、炭素数 1 ないし 6 のアルコキシ基である 19) ないし 21) のいずれか 1 記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物；

23) 一般式 (I) において、M が炭素数 1 ないし 6 のアルキレン基であり、R<sup>1</sup> はカルボキシル基、またはそれぞれ 1 以上の置換基を有していてもよい、炭素数 1 ないし 6 のアルキル基、炭素数 1 ないし 6 のアルコキシ基、炭素数 1 ないし 6 のアルキルチオ基、炭素数 6 から 12 のアリーロキシ基、または炭素数 7 から 18 のア

ラルキルオキシ基である 1 2) 記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物；

2 4) 一般式 (I) において、L は 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 1 ないし 3 のアルキレン基であり、T は 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 1 ないし 3 のアルキレン基である 2 3) 記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物；

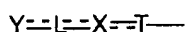
2 5) 一般式 (I) において、環 Z が 1 から 4 の置換基を有していてもよい 1, 3-フェニレン基である 2 4) 記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物；

2 6) 一般式 (I) において、M がメチレン基であり、R<sup>1</sup> は 1 以上の置換基を有していてもよい、炭素数 1 ないし 6 のアルコキシ基である 2 5) 記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物；

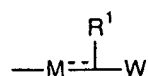
2 7) 一般式 (I) において、M が炭素数 1 ないし 6 のアルキレン基であり、R<sup>1</sup> はカルボキシル基、またはそれぞれ 1 以上の置換基を有していてもよい、炭素数 1 ないし 6 のアルキル基、炭素数 1 ないし 6 のアルコキシ基、炭素数 1 ないし 6 のアルキルチオ基、炭素数 6 から 12 のアリールオキシ基、または炭素数 7 から 18 のラルキルオキシ基である 1 3) ないし 1 6) のいずれか 1 記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物；

2 8) 一般式 (I) において、Y が、1 から 2 の置換基を有していてもよいフェニル基である 1 1) ないし 2 7) のいずれか 1 記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物；

2 9) 一般式 (I) において、一般式



(ここで式中の記号は前記定義に同じ基を示す) で示される基と、一般式



(ここで式中の記号は前記定義に同じ基を示す) で示される基が、環 Z 上で 2 ないし 8 個の原子を介して互いに結合している 1) 記載のカルボン酸誘導体、その塩も

しくはそのエステルまたはそれらの水和物；

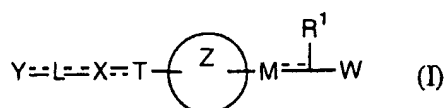
30) 一般式 (I) で表される化合物が、

- (1) 2-イソプロポキシ-3-[3-[2,4-ジクロロフェニル]-2-プロピニル]オキシフェニル]プロパン酸
- (2) 3-3-[3-[4-トリフルオロメチルフェニル]-1-ヒドロキシ-1-メチル-2-プロピニル]フェニル-2-イソプロポキシプロパン酸
- (3) 2-イソプロポキシ-3-[3-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシエタンイミドイル]フェニル]プロパン酸
- (4) 2-エトキシ-3-[3-[2-[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル]オキシエチル]フェニル]プロパン酸
- (5) 3-[3-[3-[4-クロロ-2-シアノ-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-フェニル]-2-イソプロポキシ-プロパン酸
- (6) 2-イソプロポキシ-3-[3-[1-[4-トリフルオロメトキシベンジル]オキシカルボニル]アミノ]メチル]フェニル]プロパン酸
- (7) 3-[3-[3-[2,4-ジクロロ-フェノキシ]-2(S)-ヒドロキシ-プロポキシ]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシプロパン酸
- (8) 3-[3-[3-[4-クロロ-2-シアノ-フェノキシ]-2(S)-ヒドロキシ-プロポキシ]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸
- (9) 3-[3-[2(S)-ヒドロキシ-3-[3-[1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル]-フェノキシ]-プロポキシ]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸
- (10) 3-[3-[2(R)-ヒドロキシ-3-[4-クロロフェノキシ]-プロポキシ]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸
- (11) 3-[3-[2(S)-ヒドロキシ-3-[2,4-ジメチルフェノキシ]-プロポキシ]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸
- (12) 3-[3-[2(S)-ヒドロキシ-3-[4-クロロ-2-フルオロフェノキシ]-プロポキシ]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸
- (13) 3-[3-[3-[2,4-ジクロロ-フェノキシ]-2(R)-ヒドロキシ-プロポキシ]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシプロパン酸

- (14) 3-[3-[3-(4-クロロ-2-シアノ-フェノキシ)-2(R)-ヒドロキシ-プロポキシ]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸
- (15) 3-[3-[2(R)-ヒドロキシ-3-[2,4-ジメチルフェノキシ]-プロポキシ]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸
- (16) 3-[3-[3-(2,4-ジクロロ-フェノキシ)-2(R)-フルオロ-プロピル]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸
- (17) 3-[3-[3-(4-クロロ-フェノキシ)-2(S)-フルオロ-プロピル]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸
- (18) 3-[3-[3-(4-クロロ-2-シアノ-フェノキシ)-2(R)-フルオロ-プロピル]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸
- (19) 3-[3-[3-(2,4-ジクロロ-フェノキシ)-2(S)-フルオロ-プロピル]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸
- (20) 3-[3-[3-(4-クロロ-フェノキシ)-2(R)-フルオロ-プロピル]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸
- (21) 3-[3-[3-(4-クロロ-2-シアノ-フェノキシ)-2(S)-フルオロ-プロピル]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸
- (22) 3-[3-[3-(2,4-ジメチル-フェノキシ)-2(S)-フルオロ-プロピル]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸
- (23) 2(S)-イソプロポキシ-3-[3-[4-トリフルオロメチル-ベンジルオキシカルボニルアミノ]-メチル]-フェニル]-プロパン酸
- (24) 2(S)-イソプロポキシ-3-[3-[3-トリフルオロメチル-ベンジルオキシカルボニルアミノ]-メチル]-フェニル]-プロパン酸
- (25) 2(S)-イソプロポキシ-3-[3-[4-トリフルオロメトキシ-ベンジルオキシカルボニルアミノ]-メチル]-フェニル]-プロパン酸
- (26) 3-[3-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-ベンジルオキシカルボニルアミノ]-メチル]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸
- (27) 3-[3-[2,5-ジクロロ-ベンジルオキシカルボニルアミノ]-メチル]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸

- (28) 3-(3-[4-エトキシ-ベンジルオキシカルボニルアミノ]-メチル)-フェニル)-2(S)-イソプロポキシプロパン酸
- (29) 3-(3-[3-トリフルオロメトキシ-ベンジルオキシカルボニルアミノ]-メチル)-フェニル)-2(S)-イソプロポキシプロパン酸
- (30) 3-(3-[2-(4-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-メチル)-フェニル)-2(S)-イソプロポキシプロパン酸
- (31) 2(S)-イソプロポキシ-3-[3-[(キノリン-2-イルメトキシカルボニルアミノ)-メチル]-フェニル]-プロパン酸
- (32) 3-[3-(2,4-ジクロロフェニル)カルバモイルオキシメチル-4-エトキシ]フェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸
- (33) 3-[4-[5-(ベンゾ[1,3]ジオキシソリル)]カルバモイルオキシメチル]フェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸
- (34) 3-[3-[3-(2,4-ジクロロフェノキシ)-1-プロピニル]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシプロパン酸
- (35) 3-[3-[3-(2,4-ジクロロフェニル)-2-プロピオニルオキシ]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシプロパン酸
- (36) 3-[3-[3-(4-クロロフェニル)-2-プロピオニルオキシ]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシプロパン酸
- (37) 2(S)-3-[3-(2,4-ジクロロフェニル)カルバモイルオキシメチル-4-エトキシ]フェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸
- (38) 3-[3-[2-(4-クロロフェノキシ)アセチルアミノ]-4-エトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸
- (39) 3-[3-[2-(2,4-ジクロロフェノキシ)アセチルアミノ]-4-エトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸、及び
- (40) 3-[4-[3-(4-クロロ-2-シアノフェノキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸、から選ばれた一種である 1) 記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物。

### 3 1) 一般式

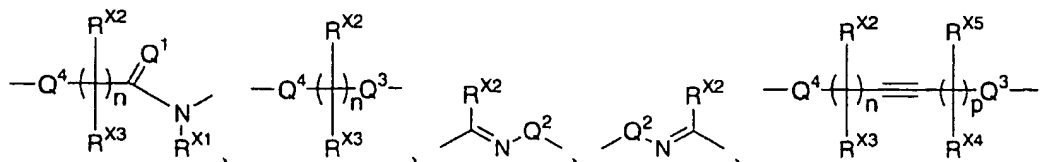


〔式中R<sup>1</sup>は水素原子、水酸基、ハロゲン、カルボキシ基、またはそれぞれ1以上の置換基を有していてもよい、炭素数1ないし6のアルキル基、炭素数1ないし6のアルコキシ基、炭素数1ないし6のアルキルチオ基、炭素数1ないし6のヒドロキシアルキル基、炭素数1ないし6のヒドロキシアлкоキシ基、炭素数1ないし6のヒドロキシアルキルチオ基、炭素数1ないし6のアミノアルキル基、炭素数1ないし6のアミノアルコキシ基、炭素数1ないし6のアミノアルキルチオ基、炭素数1ないし6のハロゲン化アルキル基、炭素数1ないし6のハロゲン化アルコキシ基、炭素数1ないし6のハロゲン化アルキルチオ基、炭素数2ないし12のアルコキシアルキル基、炭素数2ないし12のアルコキシアлкоキシ基、炭素数2ないし12のアルコキシアルキルチオ基、炭素数3ないし7のシクロアルキル基、炭素数3ないし7のシクロアルキルオキシ基、炭素数4ないし13のシクロアルキルアルキルオキシ基、炭素数3ないし7のシクロアルキルチオ基、炭素数2ないし6のアルケニル基、炭素数2ないし6のアルケニルオキシ基、炭素数2ないし6のアルケニルチオ基、炭素数2ないし6のアルキニル基、炭素数2ないし6のアルキニルオキシ基、炭素数2ないし6のアルキニルチオ基、炭素数6ないし12のアリール基、炭素数6ないし12のアリールオキシ基、炭素数6ないし12のアリールチオ基、炭素数7ないし18のアルキルアリール基、炭素数7ないし18のアルキルアリールオキシ基、炭素数7ないし18のアルキルアリールチオ基、炭素数7ないし18のアラルキル基、炭素数7ないし18のアラルキルオキシ基もしくは炭素数7ないし18のアラルキルチオ基を；Lは単結合、またはそれぞれ1以上の置換基を有していてもよい、炭素数1ないし6のアルキレン基、炭素数2ないし6のアルケニレン基もしくは炭素数2ないし6のアルキニレン基を；Mは単結合、またはそれぞれ1以上の置換基を有していてもよい、炭素数1ないし6のアルキレン基、炭素数2ないし6のアルケニレン基もしくは炭素数2ないし6のアルキニレン基を；Tは単結合、またはそれぞれ1以上の置換基を有していてもよい、炭素数1ないし3のアルキレン基、炭素数2ないし3のアルケニレン基もしくは炭素数2ないし3のアルキニレン基を；

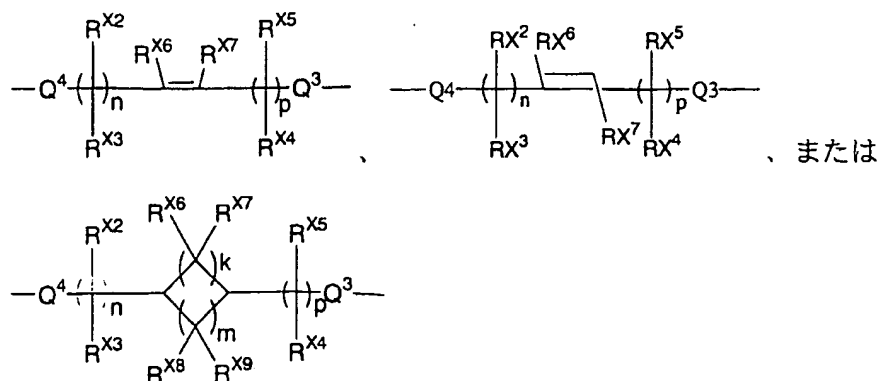
ニレン基を；Wはカルボキシル基を；

==

は、単結合、または二重結合を；Xは単結合、酸素原子、 $-NR^{X1}CQ^{10}-$ （ここで $Q^{10}$ は酸素原子または硫黄原子を、 $R^{X1}$ は水素原子、ホルミル基、またはそれぞれ1以上の置換を有していても良い、炭素数1ないし6のアルキル基、炭素数1ないし6のヒドロキシアルキル基、炭素数1ないし6のアミノアルキル基、炭素数1ないし6のハロゲン化アルキル基、炭素数2ないし12のアルコキシアルキル基、炭素数3ないし7のシクロアルキル基、炭素数2ないし6のアルケニル基、炭素数2ないし6のアルキニル基、炭素数6ないし12のアリール基、炭素数7ないし18のアルキルアリール基、炭素数7ないし18のアラルキル基、炭素数2ないし7の脂肪族アシル基、もしくは炭素数7ないし19の芳香族アシル基をそれぞれ示す）、 $-OCQ^{10}NR^{X1}-$ （ $Q^{10}$ および $R^{X1}$ はそれぞれ前記定義に同じ基を示す）、 $-CQ^{10}NR^{X10}-$ （ $Q^{10}$ および $R^{X10}$ はそれぞれ前記定義に同じ基を示す）、 $ONR^{X1}CQ^{10}-$ （ $Q^{10}$ および $R^{X1}$ はそれぞれ前記定義に同じ基を示す）、 $-Q^2SO_2-$ （ここで $Q^2$ は酸素原子、または $-NR^{X10}-$ （ここで $R^{X10}$ は水素原子、ホルミル基、またはそれぞれ1以上の置換を有していても良い、炭素数1ないし6のアルキル基、炭素数1ないし6のヒドロキシアルキル基、炭素数1ないし6のアミノアルキル基、炭素数1ないし6のハロゲン化アルキル基、炭素数2ないし12のアルコキシアルキル基、炭素数3ないし7のシクロアルキル基、炭素数2ないし6のアルケニル基、炭素数2ないし6のアルキニル基、炭素数6ないし12のアリール基、炭素数7ないし18のアルキルアリール基、炭素数7ないし18のアラルキル基、炭素数2ないし7の脂肪族アシル基、もしくは炭素数7ないし19の芳香族アシル基を示す）） $-SO_2Q^2-$ （ $Q^2$ は前記定義に同じ基を示す）でそれぞれ示される基、一般式







(ここで  $Q^1$ ,  $Q^2$  および  $R^{X1}$  はそれぞれ前記定義に同じ基を、 $k$  は 0 ないし 5 を、 $m$  は 1 ないし 5 を、 $n$  および  $p$  はそれぞれ同一または異なってもよく 1 ないし 5 を、 $R^{X2}$ ,  $R^{X3}$ ,  $R^{X4}$ ,  $R^{X5}$ ,  $R^{X6}$ ,  $R^{X7}$ ,  $R^{X8}$  および  $R^{X9}$  は、それぞれ同一または異なってもよい水素原子、水酸基、ハロゲン、 $-N(R^{X11})R^{X12}-$  (ここで  $R^{X11}$  および  $R^{X12}$  はそれぞれ同一または異なってもよい水素原子、ホルミル基、またはそれぞれ 1 以上の置換を有していてもよい、炭素数 1 ないし 6 のアルキル基、炭素数 1 ないし 6 のハイドロキシアルキル基、炭素数 1 ないし 6 のアミノアルキル基、炭素数 1 ないし 6 のハロゲン化アルキル基、炭素数 2 ないし 12 のアルコキシアルキル基、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル基、炭素数 2 ないし 6 のアルケニル基、炭素数 2 ないし 6 のアルキニル基、炭素数 6 ないし 12 のアリール基、炭素数 7 ないし 18 のアルキルアリール基、炭素数 7 ないし 18 のアラルキル基、炭素数 2 ないし 7 の脂肪族アシル基、もしくは炭素数 7 ないし 19 の芳香族アシル基を示す)、

またはそれぞれ 1 以上の置換基を有していてもよい、炭素数 1 ないし 6 のアルキル基、炭素数 1 ないし 6 のアルコキシ基、炭素数 1 ないし 6 のアルキルチオ基、炭素数 1 ないし 6 のハイドロキシアルキル基、炭素数 1 ないし 6 のハイドロキシアルコキシ基、炭素数 1 ないし 6 のハイドロキシアルキルチオ基、炭素数 1 ないし 6 のアミノアルキル基、炭素数 1 ないし 6 のアミノアルコキシ基、炭素数 1 ないし 6 のアミノアルキルチオ基、炭素数 1 ないし 6 のハロゲン化アルキル基、炭素数 1 ないし 6 のハロゲン化アルコキシ基、炭素数 1 ないし 6 のハロゲン化アルキルチオ基、炭素数 2 ないし 12 のアルコキシアルキル基、炭素数 2 ないし 12 のアルコキシアルコキシ基、炭素数 2 ないし 12 のアルコキシアルキルチオ基、炭素数 3 ないし 7 のシ

クロアルキル基、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキルオキシ基、炭素数 4 ないし 13 のシクロアルキルアルキルオキシ基、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキルチオ基、炭素数 2 ないし 6 のアルケニル基、炭素数 2 ないし 6 のアルケニルオキシ基、炭素数 2 ないし 6 のアルケニルチオ基、炭素数 2 ないし 6 のアルキニル基、炭素数 2 ないし 6 のアルキニルオキシ基、炭素数 2 ないし 6 のアルキニルチオ基、炭素数 6 ないし 12 のアリール基、炭素数 6 ないし 12 のアリールオキシ基、炭素数 6 ないし 12 のアリールチオ基、炭素数 7 ないし 18 のアルキルアリール基、炭素数 7 ないし 18 のアルキルアリールオキシ基、炭素数 7 ないし 18 のアルキルアリールチオ基、炭素数 7 ないし 18 のアラルキル基、炭素数 7 ないし 18 のアラルキルオキシ基もしくは炭素数 7 ないし 18 のアラルキルチオ基を示す（ただし、 $R^{X2}$  と  $R^{X3}$ 、及び／又は  $R^{X4}$  と  $R^{X5}$  は一緒になって環を構成していてもよい。）。 $Q^3$  および  $Q^4$  はそれぞれ同一または異なってもよい酸素原子、(0) S (0)、または  $NR^{X10}$  を示す（ $NR^{X10}$  は前記定義と同じ基を示す）でそれぞれ示される基を；

Y は 1 以上の置換基を有していてもよく、1 以上のヘテロ原子を有していてもよい、5-14 員芳香族基、または炭素数 3 ないし 7 の脂環式炭化水素基を；

環 Z は 1 から 4 の置換基を有していてもよく、1 以上のヘテロ原子を有していてもよく環の一部が飽和されていてもよい 5-14 員芳香族基を示す〕で表されるカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物からなる医薬；

3 2) PPAR $\alpha$  および  $\gamma$  のデュアルアゴニスト作用に基づく医薬である 3 1) 記載の医薬；

3 3) PPAR $\alpha$ 、 $\beta$  ( $\delta$ ) および  $\gamma$  のトリプルアゴニスト作用に基づく医薬である 3 1) 記載の医薬；

3 4) インスリン抵抗性改善剤である 3 1) ないし 3 3) いずれか 1 記載の医薬；

3 5) 糖尿病の予防・治療剤である 3 1) ないし 3 3) いずれか 1 記載の医薬；

3 6) X 症候群の予防・治療剤である 3 1) ないし 3 3) いずれか 1 記載の医薬；

3 7) 糖尿病合併症の予防・治療剤である 3 1) ないし 3 3) いずれか 1 記載の医薬；

3 8) 高脂血症の予防・治療剤である 3 1) ないし 3 3) いずれか 1 記載の医薬；

- 3 9) 脂質低下剤である請求項 3 1) ないし 3 3) いずれか 1 記載の医薬 ;
- 4 0) 肥満症の予防・治療剤である 3 1) ないし 3 3) いずれか 1 記載の医薬 ;
- 4 1) 抗骨粗鬆症治療剤である 3 1) ないし 3 3) いずれか 1 記載の医薬 ;
- 4 2) 抗炎症作用剤である 3 1) ないし 3 3) いずれか 1 記載の医薬 ;
- 4 3) 消化器疾患の予防・治療剤である 3 1) ないし 3 3) いずれか 1 記載の医薬 ;
- 4 4) 消化器疾患が、1) 消化管の炎症性疾患、2) 消化管の増殖性疾患、および 3) 消化管の潰瘍性疾患から選ばれる 1 の疾患である 4 3) 記載の医薬 ;
- 4 5) 消化管の炎症性疾患が、1) 潰瘍性大腸炎、2) クローン病、3) 膵炎、および 4) 胃炎から選ばれる 1 の疾患である 4 3) 記載の医薬 ;
- 4 6) 消化管の炎症性疾患が潰瘍性大腸炎である 4 4) 記載の医薬 ;
- 4 7) 1) ないし 3 0) いずれか 1 記載の化合物を有効成分とするインスリン抵抗性改善作用が有効な疾患に対する予防・治療剤 ;
- 4 8) 消化管の増殖性疾患が、1) 消化管の良性腫瘍、2) 消化管のポリープ、3) 遺伝的ポリポーシス症候群、4) 結腸癌、5) 直腸癌、および 6) 胃癌から選ばれる 1 の疾患である 4 4) 記載の消化器疾患の予防・治療剤 ;
- 4 9) エネルギー代謝改善作用に基づく 1) 狭心症および心筋梗塞症、ならびにそれらの後遺症、2) 老人性痴呆症、3) 脳血管性痴呆の予防・治療剤である 3 1) ないし 3 3) いずれか 1 記載の医薬 ;
- 5 0) 免疫調節作用剤である 3 1) ないし 3 3) いずれか 1 記載の医薬 ;
- 5 1) 癌疾患の治療・予防剤である 3 1) ないし 3 3) いずれか 1 記載の医薬 ;
- 5 2) 1) ないし 3 0) いずれか 1 記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与してインスリン抵抗性改善作用が有効な疾患を予防・治療する方法 ;
- 5 3) 1) ないし 3 0) いずれか 1 記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物をインスリン抵抗性改善作用が有効な疾患に対する予防・治療剤の製造に用いること、
- に関する。

本発明は、一般式 (I) で表されるカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエス

テルまたはそれらの水和物、および薬理学上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

本発明はまた、1) ないし 30) いずれか 1 記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与して、PPAR $\alpha$  および  $\gamma$  のデュアルアゴニスト作用または PPAR $\alpha$ 、 $\beta$  ( $\delta$ ) および  $\gamma$  のトリプルアゴニスト作用が有効な疾患を予防・治療する方法を提供する。

更に、本発明は、1) ないし 30) いずれか 1 記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物を PPAR $\alpha$  および  $\gamma$  のデュアルアゴニスト作用または PPAR $\alpha$ 、 $\beta$  ( $\delta$ ) および  $\gamma$  のトリプルアゴニスト作用が有効な疾患の予防・治療剤の製造に用いる用途を提供する。

本発明において、PPAR $\alpha$  および  $\gamma$  のデュアルアゴニスト作用または PPAR $\alpha$ 、 $\beta$  ( $\delta$ ) および  $\gamma$  のトリプルアゴニスト作用が有効な疾患とは、糖尿病、X 症候群、糖尿病合併症、高脂血症、脂質低下が有効な疾患、肥満症、骨粗鬆症、抗炎症作用が有効な疾患、1) 潰瘍性大腸炎、クローン病、膵炎および胃炎を含む消化管の炎症性疾患、2) 消化管の良性腫瘍、消化管のポリープ、遺伝的ポリポーシス症候群、結腸癌、直腸癌および胃癌を含む消化管の増殖性疾患、および 3) 消化管の潰瘍性疾患を含む消化器疾患、エネルギー代謝改善作用に基づく 1) 狭心症および心筋梗塞症、ならびにそれらの後遺症、2) 老人性痴呆症、3) 脳血管性痴呆、免疫調節作用が有効な疾患、および癌疾患を含む。

本明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる全ての、幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異生体などの総ての異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではない。

次に本明細書中で使用される語句について詳細に説明する。

R<sup>1</sup>、R<sup>X1</sup>、R<sup>X2</sup>、R<sup>X3</sup>、R<sup>X4</sup>、R<sup>X5</sup>、R<sup>X6</sup>、R<sup>X7</sup>、R<sup>X8</sup>、R<sup>X9</sup>、および R<sup>X10</sup> が 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 1 ないし 6 のアルキル基を示す場合、該アルキル基とは、炭素数 1～6 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基を示し、具体的には例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチ

ル基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*i*-ペンチル基、*sec*-ペンチル基、*t*-ペンチル基、ネオペンチル基、*1*-メチルブチル基、*2*-メチルブチル基、*1,1*-ジメチルプロピル基、*1,2*-ジメチルプロピル基、*n*-ヘキシル基、*i*-ヘキシル基、*1*-メチルペンチル基、*2*-メチルペンチル基、*3*-メチルペンチル基、*1,1*-ジメチルブチル基、*1,2*-ジメチルブチル基、*2,2*-ジメチルブチル基、*1,3*-ジメチルブチル基、*2,3*-ジメチルブチル基、*3,3*-ジメチルブチル基、*1*-エチルブチル基、*2*-エチルブチル基、*1,1,2*-トリメチルプロピル基、*1,2,2*-トリメチルプロピル基、*1*-エチル-*1*-メチルプロピル基、*1*-エチル-*2*-メチルプロピル基などが挙げられ、好ましくは、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*i*-ペンチル基、*sec*-ペンチル基、*t*-ペンチル基、ネオペンチル基、*1*-メチルブチル基、*2*-メチルブチル基、*1,1*-ジメチルプロピル基、*1,2*-ジメチルプロピル基、*n*-ヘキシル基、*i*-ヘキシル基であり、より好ましくは、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*i*-ペンチル基、*sec*-ペンチル基、*t*-ペンチル基、ネオペンチル基、*1*-メチルブチル基、*2*-メチルブチル基、*1,1*-ジメチルプロピル基、*1,2*-ジメチルプロピル基、さらに好ましくはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基であり、もっとも好ましくはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基である。

ここで、「置換基を有していてもよい」とは、具体的には例えば、水酸基；チオール基；ニトロ基；モルホリノ基；チオモルホリノ基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；ニトリル基；アジド基；ホルミル基；メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基などのアルキル基；ビニル基、アリル基、プロペニル基などのアルケニル基；エチニル基、ブチニル基、プロパルギル基などのアルキニル基、低級アルキル基に対応するメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などのアルコキシ基；フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、フルオロエチル基などのハロゲンアルキル基；ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基などのヒドロキシアルキル基；グアニジノ基；ホルムイミドイル基；アセトイミドイル基；

カルバモイル基；チオカルバモイル基；カルバモイルメチル基、カルバモイルエチル基などのカルバモイルアルキル基；メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基などのアルキルカルバモイル基；カルバミド基；アセチル基などのアルカノイル基；アミノ基；メチルアミノ基、エチルアミノ基、イソプロピルアミノ基などのアルキルアミノ基；ジメチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、ジエチルアミノ基などのジアルキルアミノ基；アミノメチル基、アミノエチル基、アミノプロピル基などのアミノアルキル基；カルボキシ基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基などのアルコキシカルボニル基；メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルエチル基、エトキシカルボニルエチル基、プロポキシカルボニルエチル基などのアルコキシカルボニルアルキル基；メチルオキシメチル基、メチルオキシエチル基、エチルオキシメチル基、エチルオキシエチル基などのアルキルオキシアルキル基；メチルチオメチル基、メチルチオエチル基、エチルチオメチル基、エチルチオエチル基などのアルキルチオアルキル基；アミノメチルアミノメチル基、アミノエチルアミノメチル基などのアミノアルキルアミノアルキル基；メチルカルボニルオキシ基、エチルカルボニルオキシ基、イソプロピルカルボニルオキシ基などのアルキルカルボニルオキシ基；オキシメチル基、ベンジルオキシエチルオキシエチル基などのアリールアルコキシアルコキシアルキル基；ヒドロキシエチルオキシメチル基、ヒドロキシエチルオキシエチル基などのヒドロキシアルコキシアルキル基；ベンジルオキシメチル基、ベンジルオキシエチル基、ベンジルオキシプロピル基などのアリールアルコキシアルキル基；トリメチルアンモニオ基、メチルエチルメチルアンモニオ基、トリエチルアンモニオ基などの第四級アンモニオ基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などのシクロアルキル基；シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基などのシクロアルケニル基；フェニル基、ピリジニル基、チエニル基、フリル基、ピロリル基などのアリール基；メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、ブチルチオ基などのアルキルチオ基；フェニルチオ基、ピリジニルチオ基、チエニルチオ基、フリルチオ基、ピロリルチオ基などのアリールチオ基；

ベンジル基、トリチル基、ジメトキシトリチル基などのアリール低級アルキル基；スルホニル基、メシル基、p-トルエンスルホニル基などの置換スルホニル基；ベンゾイル基などのアリロイル基；フルオロフェニル基、ブロモフェニル基などのハロゲンアリール基；メチレンジオキシ基などのオキシアルコキシ基などの置換基で置換されていてもよいことを意味する。

「1以上の置換基を有していてもよい」とは、これらの基を任意に組み合わせて1または複数個有していてもよいことを意味し、例えば水酸基、チオール基、ニトロ基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、ハロゲン原子、ニトリル基、アジド基、ホルミル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、カルバモイル基、スルホニル基などで置換されたアルキル基；アルケニル基；アルキニル基；アルコキシ基なども本願発明中に含まれる。

以下、本願発明中において「置換基を有していてもよい」および「1以上の置換基を有していてもよい」とは上記意味を有するものとする。

$R^1$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{X4}$ 、 $R^{X5}$ 、 $R^{X6}$ 、 $R^{X7}$ 、 $R^{X8}$  および  $R^{X9}$  が1以上の置換基を有していてもよい炭素数1ないし6のアルコキシ基を示す場合、該アルコキシ基とは、炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルコキシ基を示し、具体的には前記アルキル基の末端に酸素原子が結合したものが相当し、例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、t-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、i-ペンチルオキシ基、sec-ペンチルオキシ基、t-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、1,1-ジメチルプロポキシ基、1,2-ジメチルプロポキシ基、n-ヘキシルオキシ基、i-ヘキシルオキシ基、1-メチルペンチルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、1,1-ジメチルブトキシ基、1,2-ジメチルブトキシ基、2,2-ジメチルブトキシ基、1,3-ジメチルブトキシ基、2,3-ジメチルブトキシ基、3,3-ジメチルブトキシ基、1-エチルブトキシ基、2-エチルブトキシ基、1,1,2-トリメチルプロポキシ基、1,2,2-トリメチルプロポキシ基、1-エチル-1-メチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基などが挙げられ、好ましくはメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、sec-ブト

キシ基、*t*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、*i*-ペンチルオキシ基、*sec*-ペンチルオキシ基、*t*-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、1,1-ジメチルプロポキシ基、1,2-ジメチルプロポキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基、*i*-ヘキシルオキシ基であり、より好ましくはメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*i*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、*i*-ペンチルオキシ基、*sec*-ペンチルオキシ基、*t*-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、1,1-ジメチルプロポキシ基、1,2-ジメチルプロポキシ基、さらに好ましくはメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*i*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基、もっとも好ましくはメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i*-プロポキシ基である。

$R^1$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{X4}$ 、 $R^{X5}$ 、 $R^{X6}$ 、 $R^{X7}$ 、 $R^{X8}$  および  $R^{X9}$  が1以上の置換基を有していてもよい炭素数1ないし6のアルキルチオ基を示す場合、該アルキルチオ基とは、炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキルチオ基を示し、具体的には前記アルキル基の末端に硫黄原子が結合したものが相当し、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、*i*-プロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、*i*-ブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*t*-ブチルチオ基、*n*-ペンチルチオ基、*i*-ペンチルチオ基、*sec*-ペンチルチオ基、*t*-ペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、1-メチルブチルチオ基、2-メチルブチルチオ基、1,1-ジメチルプロピルチオ基、1,2-ジメチルプロピルチオ基、*n*-ヘキシルチオ基、*i*-ヘキシルチオ基、1-メチルペンチルチオ基、2-メチルペンチルチオ基、3-メチルペンチルチオ基、1,1-ジメチルブチルチオ基、1,2-ジメチルブチルチオ基、2,2-ジメチルブチルチオ基、1,3-ジメチルブチルチオ基、2,3-ジメチルブチルチオ基、3,3-ジメチルブチルチオ基、1-エチルブチルチオ基、2-エチルブチルチオ基、1,1,2-トリメチルプロピルチオ基、1,2,2-トリメチルプロピルチオ基、1-エチル-1-メチルプロピルチオ基、1-エチル-2-メチルプロピルチオ基などが挙げられ、好ましくは、メチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、*i*-プロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、*i*-ブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*t*-ブチルチオ基、*n*-ペンチルチオ基、*i*-ペンチルチオ基、*sec*-ペンチルチオ基、*t*-ペンチルチオ基、



ネオペンチルチオ基、1-メチルブチルチオ基、2-メチルブチルチオ基、1, 1-ジメチルプロピルチオ基、1, 2-ジメチルプロピルチオ基、n-ヘキシルチオ基、i-ヘキシルチオ基であり、より好ましくは、メチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、i-プロピルチオ基、n-ブチルチオ基、i-ブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、t-ブチルチオ基、n-ペンチルチオ基、i-ペンチルチオ基、sec-ペンチルチオ基、t-ペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、1-メチルブチルチオ基、2-メチルブチルチオ基、1, 1-ジメチルプロピルチオ基、1, 2-ジメチルプロピルチオ基、さらに好ましくはメチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、i-プロピルチオ基、n-ブチルチオ基、i-ブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、t-ブチルチオ基であり、もっとも好ましくはメチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、i-プロピルチオ基である。

$R^1$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{X4}$ 、 $R^{X5}$ 、 $R^{X6}$ 、 $R^{X7}$ 、 $R^{X8}$ 、 $R^{X9}$ 、および  $R^{X10}$  が1以上の置換基を有していてもよい炭素数1ないし6のハイドロキシアルキル基を示す場合、該ハイドロキシアルキル基とは、上記炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基において、置換可能な部位がハイドロキシ基で置換された基を示す。具体的には例えばハイドロキシメチル基、2-ハイドロキシエチル基、1-ハイドロキシエチル基などが挙げられる。

同様にして  $R^1$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{X4}$ 、 $R^{X5}$ 、 $R^{X6}$ 、 $R^{X7}$ 、 $R^{X8}$  および  $R^{X9}$  が1以上の置換基を有していてもよい炭素数1ないし6のハイドロキシアルコキシ基を示す場合、該ハイドロキシアルコキシ基とは、上記炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルコキシ基において、置換可能な部位がハイドロキシ基で置換された基を示す。具体的には例えばハイドロキシメトキシ基、2-ハイドロキシエトキシ基、1-ハイドロキシエトキシ基などが挙げられる。

同様にして  $R^1$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{X4}$ 、 $R^{X5}$ 、 $R^{X6}$ 、 $R^{X7}$ 、 $R^{X8}$  および  $R^{X9}$  が1以上の置換基を有していてもよい炭素数1ないし6のハイドロキシアルキルチオ基を示す場合、該ハイドロキシアルキルチオ基とは、上記炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキルチオ基において、置換可能な部位がハイドロキシ基で置換された基を示す。具体的には例えばハイドロキシメチルチオ基、2-ハイドロキシエチルチオ基、1-ハイドロキシエチルチオ基などが挙げられる。

$R^1$ ,  $R^{X1}$ ,  $R^{X2}$ ,  $R^{X3}$ ,  $R^{X4}$ ,  $R^{X5}$ ,  $R^{X6}$ ,  $R^{X7}$ ,  $R^{X8}$ ,  $R^{X9}$ , および  $R^{X10}$  が 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 1 ないし 6 のアミノアルキル基を示す場合、該アミノアルキル基とは、上記炭素数 1～6 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基において、置換可能な部位がアミノ基で置換された基を示す。具体的には例えばアミノメチル基、2-アミノエチル基、1-アミノエチル基などが挙げられる。

同様にして  $R^1$ ,  $R^{X2}$ ,  $R^{X3}$ ,  $R^{X4}$ ,  $R^{X5}$ ,  $R^{X6}$ ,  $R^{X7}$ ,  $R^{X8}$  および  $R^{X9}$  が 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 1 ないし 6 のアミノアルコキシ基を示す場合、該アミノアルコキシ基とは、上記炭素数 1～6 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルコキシ基において、置換可能な部位がアミノ基で置換された基を示す。具体的には例えばアミノメトキシ基、2-アミノエトキシ基、1-アミノエトキシ基などが挙げられる。

同様にして  $R^1$ ,  $R^{X2}$ ,  $R^{X3}$ ,  $R^{X4}$ ,  $R^{X5}$ ,  $R^{X6}$ ,  $R^{X7}$ ,  $R^{X8}$  および  $R^{X9}$  が 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 1 ないし 6 のアミノアルキルチオ基を示す場合、該アミノアルキルチオ基とは、上記炭素数 1～6 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキルチオ基において、置換可能な部位がアミノ基で置換された基を示す。具体的には例えばアミノメチルチオ基、2-アミノエチルチオ基、1-アミノエチルチオ基などが挙げられる。

$R^1$ ,  $R^{X1}$ ,  $R^{X2}$ ,  $R^{X3}$ ,  $R^{X4}$ ,  $R^{X5}$ ,  $R^{X6}$ ,  $R^{X7}$ ,  $R^{X8}$ ,  $R^{X9}$ , および  $R^{X10}$  が 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 1 ないし 6 のハロゲン化アルキル基を示す場合、該ハロゲン化アルキル基とは、上記炭素数 1～6 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基において、置換可能な部位が 1 以上のハロゲン原子で置換された基を示す。ここでハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などをいう。具体的には例えばフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、1-フルオロエチル基などが挙げられる。

同様にして  $R^1$ ,  $R^{X2}$ ,  $R^{X3}$ ,  $R^{X4}$ ,  $R^{X5}$ ,  $R^{X6}$ ,  $R^{X7}$ ,  $R^{X8}$  および  $R^{X9}$  が 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 1 ないし 6 のハロゲン化アルコキシ基を示す場合、該ハロゲン化アルコキシ基とは、上記炭素数 1～6 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルコキシ基において、置換可能な部位が 1 以上のハロゲン原子で置換された基を示す。具体的には例えばフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、2-フルオロエトキシ基、1-フルオロエトキシ基などが挙げられる。

同様にして  $R^1$ ,  $R^{X2}$ ,  $R^{X3}$ ,  $R^{X4}$ ,  $R^{X5}$ ,  $R^{X6}$ ,  $R^{X7}$ ,  $R^{X8}$  および  $R^{X9}$  が 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 1 ないし 6 のハロゲン化アルキルチオ基を示す場合、該ハロゲン化アルキルチオ基とは、上記炭素数 1 ~ 6 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキルチオ基において、置換可能な部位が 1 以上のハロゲン原子で置換された基を示す。具体的には例えばフルオロメチルチオ基、トリフルオロメチルチオ基、2-フルオロエチルチオ基、1-フルオロエチルチオ基などが挙げられる。

$R^1$ ,  $R^{X1}$ ,  $R^{X2}$ ,  $R^{X3}$ ,  $R^{X4}$ ,  $R^{X5}$ ,  $R^{X6}$ ,  $R^{X7}$ ,  $R^{X8}$ ,  $R^{X9}$ , および  $R^{X10}$  が 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 2 ないし 12 のアルコキシアルキル基を示す場合、該アルコキシアルキル基とは、上記炭素数 1 ~ 6 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基において、置換可能な部位が上記炭素数 1 ~ 6 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルコキシ基で置換された基を示す。具体的には例えばメトキシメチル基、エトキシメチル基、1-メトキシエチル基、2-メトキシエチル基、1-エトキシエチル基、2-エトキシエチル基などが挙げられる。

同様にして  $R^1$ ,  $R^{X2}$ ,  $R^{X3}$ ,  $R^{X4}$ ,  $R^{X5}$ ,  $R^{X6}$ ,  $R^{X7}$ ,  $R^{X8}$  および  $R^{X9}$  が 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 2 ないし 12 のアルコキシアルコキシ基を示す場合、該アルコキシアルコキシ基とは、上記炭素数 1 ~ 6 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルコキシ基において、置換可能な部位が上記炭素数 1 ~ 6 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルコキシ基で置換された基を示す。具体的には例えばメトキシメトキシ基、エトキシメトキシ基、1-メトキシエトキシ基、2-メトキシエトキシ基、1-エトキシエトキシ基、2-エトキシエトキシ基などが挙げられる。

同様にして  $R^1$ ,  $R^{X2}$ ,  $R^{X3}$ ,  $R^{X4}$ ,  $R^{X5}$ ,  $R^{X6}$ ,  $R^{X7}$ ,  $R^{X8}$  および  $R^{X9}$  が 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 2 ないし 12 のアルコキシアルキルチオ基を示す場合、該アルコキシアルキルチオ基とは、上記炭素数 1 ~ 6 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキルチオ基において、置換可能な部位が上記炭素数 1 ~ 6 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルコキシ基で置換された基を示す。具体的には例えばメトキシメチルチオ基、エトキシメチルチオ基、1-メトキシエチルチオ基、2-メトキシエチルチオ基、1-エトキシエチルチオ基、2-エトキシエチルチオ基などが挙げられる。

$R^1$ ,  $R^{X1}$ ,  $R^{X2}$ ,  $R^{X3}$ ,  $R^{X4}$ ,  $R^{X5}$ ,  $R^{X6}$ ,  $R^{X7}$ ,  $R^{X8}$ ,  $R^{X9}$ , および  $R^{X10}$  が 1 以上の置換基を有

していてもよい炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル基を示す場合、該シクロアルキル基とは、炭素数 3~7 の環状のアルキル基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基が挙げられる。

同様にして  $R^1$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{X4}$ 、 $R^{X5}$ 、 $R^{X6}$ 、 $R^{X7}$ 、 $R^{X8}$  および  $R^{X9}$  が 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキルオキシ基を示す場合、該シクロアルキルオキシ基とは、上記炭素数 3~7 の環状のアルキル基において、その末端に酸素原子が結合したものが相当し、具体的には例えば、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基が挙げられる。

同様にして  $R^1$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{X4}$ 、 $R^{X5}$ 、 $R^{X6}$ 、 $R^{X7}$ 、 $R^{X8}$  および  $R^{X9}$  が 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキルチオ基を示す場合、該シクロアルキルチオ基とは、上記炭素数 3~7 のシクロアルキル基において、その末端に硫黄原子が結合したものが相当し、具体的には例えば、シクロプロピルチオ基、シクロブチルチオ基、シクロペンチルチオ基、シクロヘキシルチオ基、シクロヘプチルチオ基が挙げられる。

$R^1$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{X4}$ 、 $R^{X5}$ 、 $R^{X6}$ 、 $R^{X7}$ 、 $R^{X8}$ 、 $R^{X9}$ 、および  $R^{X10}$  が 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 2 ないし 6 のアルケニル基を示す場合、該アルケニル基とは、炭素数 2~6 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基を示し、上記炭素数 2 以上のアルキル基中に 2 重結合を有する化合物残基をいう。具体的には例えばエテニル基、1-プロペン-1-イル基、2-プロペン-1-イル基、3-プロペン-1-イル基、1-ブテン-1-イル基、1-ブテン-2-イル基、1-ブテン-3-イル基、1-ブテン-4-イル基、2-ブテン-1-イル基、2-ブテン-2-イル基、1-メチル-1-プロペン-1-イル基、2-メチル-1-プロペン-1-イル基、1-メチル-2-プロペン-1-イル基、2-メチル-2-プロペン-1-イル基、1-メチル-1-ブテン-1-イル基、2-メチル-1-ブテン-1-イル基、3-メチル-1-ブテン-1-イル基、1-メチル-2-ブテン-1-イル基、2-メチル-2-ブテン-1-イル基、3-メチル-2-ブテン-1-イル基、1-メチル-3-ブテン-1-イル基、2-メチル-3-ブテン-1-イル基、3-メチル-3-ブテン-1-イル基、1-エチル-1-ブテン-1-イル基、2-エチル-

1-ブテン-1-イル基、3-エチル-1-ブテン-1-イル基、1-エチル-2-ブテン-1-イル基、  
2-エチル-2-ブテン-1-イル基、3-エチル-2-ブテン-1-イル基、1-エチル-3-ブテン  
-1-イル基、2-エチル-3-ブテン-1-イル基、3-エチル-3-ブテン-1-イル基、1,1-ジ  
メチル-1-ブテン-1-イル基、1,2-ジメチル-1-ブテン-1-イル基、1,3-ジメチル-1-  
ブテン-1-イル基、2,2-ジメチル-1-ブテン-1-イル基、3,3-ジメチル-1-ブテン-1-  
イル基、1,1-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、1,2-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、1,3-  
ジメチル-2-ブテン-1-イル基、2,2-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、3,3-ジメチル-  
2-ブテン-1-イル基、1,1-ジメチル-3-ブテン-1-イル基、1,2-ジメチル-3-ブテン-  
1-イル基、1,3-ジメチル-3-ブテン-1-イル基、2,2-ジメチル-3-ブテン-1-イル基、  
3,3-ジメチル-3-ブテン-1-イル基、1-ペンテン-1-イル基、2-ペンテン-1-イル基、  
3-ペンテン-1-イル基、4-ペンテン-1-イル基、1-ペンテン-2-イル基、2-ペンテン  
-2-イル基、3-ペンテン-2-イル基、4-ペンテン-2-イル基、1-ペンテン-3-イル基、  
2-ペンテン-3-イル基、1-ペンテン-1-イル基、2-ペンテン-1-イル基、3-ペンテン  
-1-イル基、4-ペンテン-1-イル基、1-ペンテン-2-イル基、2-ペンテン-2-イル基、  
3-ペンテン-2-イル基、4-ペンテン-2-イル基、1-ペンテン-3-イル基、2-ペンテン  
-3-イル基、1-メチル-1-ペンテン-1-イル基、2-メチル-1-ペンテン-1-イル基、3-  
メチル-1-ペンテン-1-イル基、4-メチル-1-ペンテン-1-イル基、1-メチル-2-ペン  
テン-1-イル基、2-メチル-2-ペンテン-1-イル基、3-メチル-2-ペンテン-1-イル基、  
4-メチル-2-ペンテン-1-イル基、1-メチル-3-ペンテン-1-イル基、2-メチル-3-ペ  
ンテン-1-イル基、3-メチル-3-ペンテン-1-イル基、4-メチル-3-ペンテン-1-イル  
基、1-メチル-4-ペンテン-1-イル基、2-メチル-4-ペンテン-1-イル基、3-メチル-  
4-ペンテン-1-イル基、4-メチル-4-ペンテン-1-イル基、1-メチル-1-ペンテン-2-  
イル基、2-メチル-1-ペンテン-2-イル基、3-メチル-1-ペンテン-2-イル基、4-メチ  
ル-1-ペンテン-2-イル基、1-メチル-2-ペンテン-2-イル基、2-メチル-2-ペンテン  
-2-イル基、3-メチル-2-ペンテン-2-イル基、4-メチル-2-ペンテン-2-イル基、1-  
メチル-3-ペンテン-2-イル基、2-メチル-3-ペンテン-2-イル基、3-メチル-3-ペン  
テン-2-イル基、4-メチル-3-ペンテン-2-イル基、1-メチル-4-ペンテン-2-イル基、  
2-メチル-4-ペンテン-2-イル基、3-メチル-4-ペンテン-2-イル基、4-メチル-4-ペ

ンテン-2-イル基、1-メチル-1-ペンテン-3-イル基、2-メチル-1-ペンテン-3-イル基、3-メチル-1-ペンテン-3-イル基、4-メチル-1-ペンテン-3-イル基、1-メチル-2-ペンテン-3-イル基、2-メチル-2-ペンテン-3-イル基、3-メチル-2-ペンテン-3-イル基、4-メチル-2-ペンテン-3-イル基、1-ヘキセン-1-イル基、1-ヘキセン-2-イル基、1-ヘキセン-3-イル基、1-ヘキセン-4-イル基、1-ヘキセン-5-イル基、1-ヘキセン-6-イル基、2-ヘキセン-1-イル基、2-ヘキセン-2-イル基、2-ヘキセン-3-イル基、2-ヘキセン-4-イル基、2-ヘキセン-5-イル基、2-ヘキセン-6-イル基、3-ヘキセン-1-イル基、3-ヘキセン-2-イル基、3-ヘキセン-3-イル基などが挙げられ、好ましくはエテニル基、1-プロペン-1-イル基、2-プロペン-1-イル基、3-プロペン-1-イル基、1-ブテン-1-イル基、1-ブテン-2-イル基、1-ブテン-3-イル基、1-ブテン-4-イル基、2-ブテン-1-イル基、2-ブテン-2-イル基、1-メチル-1-プロペン-1-イル基、2-メチル-1-プロペン-1-イル基、1-メチル-2-プロペン-1-イル基、2-メチル-2-プロペン-1-イル基、1-メチル-1-ブテン-1-イル基、2-メチル-1-ブテン-1-イル基、3-メチル-1-ブテン-1-イル基、1-メチル-2-ブテン-1-イル基、2-メチル-2-ブテン-1-イル基、3-メチル-2-ブテン-1-イル基、1-メチル-3-ブテン-1-イル基、2-メチル-3-ブテン-1-イル基、3-メチル-3-ブテン-1-イル基、1-エチル-1-ブテン-1-イル基、2-エチル-1-ブテン-1-イル基、3-エチル-1-ブテン-1-イル基、1-エチル-2-ブテン-1-イル基、2-エチル-2-ブテン-1-イル基、3-エチル-2-ブテン-1-イル基、1-エチル-3-ブテン-1-イル基、2-エチル-3-ブテン-1-イル基、3-エチル-3-ブテン-1-イル基、1,1-ジメチル-1-ブテン-1-イル基、1,2-ジメチル-1-ブテン-1-イル基、1,3-ジメチル-1-ブテン-1-イル基、2,2-ジメチル-1-ブテン-1-イル基、3,3-ジメチル-1-ブテン-1-イル基、1,1-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、1,2-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、1,3-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、2,2-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、3,3-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、1,1-ジメチル-3-ブテン-1-イル基、1,2-ジメチル-3-ブテン-1-イル基、1,3-ジメチル-3-ブテン-1-イル基、2,2-ジメチル-3-ブテン-1-イル基、3,3-ジメチル-3-ブテン-1-イル基であり、より好ましくはエテニル基、1-プロペン-1-イル基、2-プロペン-1-イル基、3-プロペン-1-イル基、1-ブテン-1-イル基、1-ブテン-2-イル基、1-ブテン-3-イル基、1-ブテン-4-イル基、

2-ブテン-1-イル基、2-ブテン-2-イル基、1-メチル-1-プロペン-1-イル基、2-メチル-1-プロペン-1-イル基、1-メチル-2-プロペン-1-イル基、2-メチル-2-プロペン-1-イル基、1-メチル-1-ブテン-1-イル基、2-メチル-1-ブテン-1-イル基、3-メチル-1-ブテン-1-イル基、1-メチル-2-ブテン-1-イル基、2-メチル-2-ブテン-1-イル基、3-メチル-2-ブテン-1-イル基、1-メチル-3-ブテン-1-イル基、2-メチル-3-ブテン-1-イル基、3-メチル-3-ブテン-1-イル基であり、もっとも好ましくはエテニル基、1-プロペン-1-イル基、2-プロペン-1-イル基、3-プロペン-1-イル基、1-ブテン-1-イル基、1-ブテン-2-イル基、1-ブテン-3-イル基、1-ブテン-4-イル基、2-ブテン-1-イル基、2-ブテン-2-イル基である。

同様にして  $R^1$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{X4}$ 、 $R^{X5}$ 、 $R^{X6}$ 、 $R^{X7}$ 、 $R^{X8}$  および  $R^{X9}$  が 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 2 ないし 6 のアルケニルオキシ基を示す場合、該アルケニルオキシ基とは、上記炭素数 2~6 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基において、その末端に酸素原子が結合したものが相当し、具体的には例えばエテニルオキシ基、1-プロペン-1-イルオキシ基、2-プロペン-1-イルオキシ基、3-プロペン-1-イルオキシ基、1-ブテン-1-イルオキシ基、1-ブテン-2-イルオキシ基、1-ブテン-3-イルオキシ基、1-ブテン-4-イルオキシ基、2-ブテン-1-イルオキシ基、2-ブテン-2-イルオキシ基、1-メチル-1-プロペン-1-イルオキシ基、2-メチル-1-プロペン-1-イルオキシ基、1-メチル-2-プロペン-1-イルオキシ基、2-メチル-2-プロペン-1-イルオキシ基、1-メチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、2-メチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、3-メチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、1-メチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、2-メチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、3-メチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、1-メチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、2-メチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、3-メチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、1-エチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、2-エチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、3-エチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、1-エチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、2-エチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、3-エチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、1-エチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、2-エチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、3-エチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、1,1-ジメチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、1,2-ジメチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、1,3-ジメチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、2,2-ジ

[illegible]



チル-4-ペンテン-2-イルオキシ基、4-メチル-4-ペンテン-2-イルオキシ基、1-メチル-1-ペンテン-3-イルオキシ基、2-メチル-1-ペンテン-3-イルオキシ基、3-メチル-1-ペンテン-3-イルオキシ基、4-メチル-1-ペンテン-3-イルオキシ基、1-メチル-2-ペンテン-3-イルオキシ基、2-メチル-2-ペンテン-3-イルオキシ基、3-メチル-2-ペンテン-3-イルオキシ基、4-メチル-2-ペンテン-3-イルオキシ基、1-ヘキセン-1-イルオキシ基、1-ヘキセン-2-イルオキシ基、1-ヘキセン-3-イルオキシ基、1-ヘキセン-4-イルオキシ基、1-ヘキセン-5-イルオキシ基、1-ヘキセン-6-イルオキシ基、2-ヘキセン-1-イルオキシ基、2-ヘキセン-2-イルオキシ基、2-ヘキセン-3-イルオキシ基、2-ヘキセン-4-イルオキシ基、2-ヘキセン-5-イルオキシ基、2-ヘキセン-6-イルオキシ基、3-ヘキセン-1-イルオキシ基、3-ヘキセン-2-イルオキシ基、3-ヘキセン-3-イルオキシ基などが挙げられ、好ましくはエテニルオキシ基、1-プロペン-1-イルオキシ基、2-プロペン-1-イルオキシ基、3-プロペン-1-イルオキシ基、1-ブテン-1-イルオキシ基、1-ブテン-2-イルオキシ基、1-ブテン-3-イルオキシ基、1-ブテン-4-イルオキシ基、2-ブテン-1-イルオキシ基、2-ブテン-2-イルオキシ基、1-メチル-1-プロペン-1-イルオキシ基、2-メチル-1-プロペン-1-イルオキシ基、1-メチル-2-プロペン-1-イルオキシ基、2-メチル-2-プロペン-1-イルオキシ基、1-メチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、2-メチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、3-メチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、1-メチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、2-メチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、3-メチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、1-メチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、2-メチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、3-メチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、1-エチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、2-エチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、3-エチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、1-エチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、2-エチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、3-エチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、1-エチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、2-エチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、3-エチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、1,1-ジメチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、1,2-ジメチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、1,3-ジメチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、2,2-ジメチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、3,3-ジメチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、1,1-ジメチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、1,2-ジメチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、1,3-ジメチル

-2-ブテン-1-イルオキシ基、2, 2-ジメチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、3, 3-ジメチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、1, 1-ジメチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、1, 2-ジメチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、1, 3-ジメチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、2, 2-ジメチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、3, 3-ジメチル-3-ブテン-1-イルオキシ基であり、より好ましくはエテニルオキシ基、1-プロペン-1-イルオキシ基、2-プロペン-1-イルオキシ基、3-プロペン-1-イルオキシ基、1-ブテン-1-イルオキシ基、1-ブテン-2-イルオキシ基、1-ブテン-3-イルオキシ基、1-ブテン-4-イルオキシ基、2-ブテン-1-イルオキシ基、2-ブテン-2-イルオキシ基、1-メチル-1-プロペン-1-イルオキシ基、2-メチル-1-プロペン-1-イルオキシ基、1-メチル-2-プロペン-1-イルオキシ基、2-メチル-2-プロペン-1-イルオキシ基、1-メチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、2-メチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、3-メチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、1-メチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、2-メチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、3-メチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、1-メチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、2-メチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、3-メチル-3-ブテン-1-イルオキシ基であり、さらに好ましくはエテニルオキシ基、1-プロペン-1-イルオキシ基、2-プロペン-1-イルオキシ基、3-プロペン-1-イルオキシ基、1-ブテン-1-イルオキシ基、1-ブテン-2-イルオキシ基、1-ブテン-3-イルオキシ基、1-ブテン-4-イルオキシ基、2-ブテン-1-イルオキシ基、2-ブテン-2-イルオキシ基であり、もっとも好ましくはエテニルオキシ基、1-プロペン-1-イルオキシ基、2-プロペン-1-イルオキシ基、3-プロペン-1-イルオキシ基である。

同様にして  $R^1$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{X4}$ 、 $R^{X5}$ 、 $R^{X6}$ 、 $R^{X7}$ 、 $R^{X8}$  および  $R^{X9}$  が 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 2 ないし 6 のアルケニルチオ基を示す場合、該アルケニルチオ基とは、上記炭素数 2~6 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基において、その末端に硫黄原子が結合したものが相当し、具体的には例えばエテニルチオ基、1-プロペン-1-イルチオ基、2-プロペン-1-イルチオ基、3-プロペン-1-イルチオ基、1-ブテン-1-イルチオ基、1-ブテン-2-イルチオ基、1-ブテン-3-イルチオ基、1-ブテン-4-イルチオ基、2-ブテン-1-イルチオ基、2-ブテン-2-イルチオ基、1-メチル-1-プロペン-1-イルチオ基、2-メチル-1-プロペン-1-イルチオ基、1-メチル-2-ブ

ロペン-1-イルチオ基、2-メチル-2-プロペン-1-イルチオ基、1-メチル-1-ブテン-  
 1-イルチオ基、2-メチル-1-ブテン-1-イルチオ基、3-メチル-1-ブテン-1-イルチオ  
 基、1-メチル-2-ブテン-1-イルチオ基、2-メチル-2-ブテン-1-イルチオ基、3-メチ  
 ル-2-ブテン-1-イルチオ基、1-メチル-3-ブテン-1-イルチオ基、2-メチル-3-ブテ  
 ン-1-イルチオ基、3-メチル-3-ブテン-1-イルチオ基、1-エチル-1-ブテン-1-イル  
 チオ基、2-エチル-1-ブテン-1-イルチオ基、3-エチル-1-ブテン-1-イルチオ基、1-  
 エチル-2-ブテン-1-イルチオ基、2-エチル-2-ブテン-1-イルチオ基、3-エチル-2-  
 ブテン-1-イルチオ基、1-エチル-3-ブテン-1-イルチオ基、2-エチル-3-ブテン-1-  
 イルチオ基、3-エチル-3-ブテン-1-イルチオ基、1,1-ジメチル-1-ブテン-1-イルチ  
 オ基、1,2-ジメチル-1-ブテン-1-イルチオ基、1,3-ジメチル-1-ブテン-1-イルチオ  
 基、2,2-ジメチル-1-ブテン-1-イルチオ基、3,3-ジメチル-1-ブテン-1-イルチオ基、  
 1,1-ジメチル-2-ブテン-1-イルチオ基、1,2-ジメチル-2-ブテン-1-イルチオ基、  
 1,3-ジメチル-2-ブテン-1-イルチオ基、2,2-ジメチル-2-ブテン-1-イルチオ基、  
 3,3-ジメチル-2-ブテン-1-イルチオ基、1,1-ジメチル-3-ブテン-1-イルチオ基、  
 1,2-ジメチル-3-ブテン-1-イルチオ基、1,3-ジメチル-3-ブテン-1-イルチオ基、  
 2,2-ジメチル-3-ブテン-1-イルチオ基、3,3-ジメチル-3-ブテン-1-イルチオ基、1-  
 ペンテン-1-イルチオ基、2-ペンテン-1-イルチオ基、3-ペンテン-1-イルチオ基、  
 4-ペンテン-1-イルチオ基、1-ペンテン-2-イルチオ基、2-ペンテン-2-イルチオ基、  
 3-ペンテン-2-イルチオ基、4-ペンテン-2-イルチオ基、1-ペンテン-3-イルチオ基、  
 2-ペンテン-3-イルチオ基、1-ペンテン-1-イルチオ基、2-ペンテン-1-イルチオ基、  
 3-ペンテン-1-イルチオ基、4-ペンテン-1-イルチオ基、1-ペンテン-2-イルチオ基、  
 2-ペンテン-2-イルチオ基、3-ペンテン-2-イルチオ基、4-ペンテン-2-イルチオ基、  
 1-ペンテン-3-イルチオ基、2-ペンテン-3-イルチオ基、1-メチル-1-ペンテン-1-イ  
 ルチオ基、2-メチル-1-ペンテン-1-イルチオ基、3-メチル-1-ペンテン-1-イルチオ  
 基、4-メチル-1-ペンテン-1-イルチオ基、1-メチル-2-ペンテン-1-イルチオ基、2-  
 メチル-2-ペンテン-1-イルチオ基、3-メチル-2-ペンテン-1-イルチオ基、4-メチル  
 -2-ペンテン-1-イルチオ基、1-メチル-3-ペンテン-1-イルチオ基、2-メチル-3-ペ  
 ンテン-1-イルチオ基、3-メチル-3-ペンテン-1-イルチオ基、4-メチル-3-ペンテン

-1-イルチオ基、1-メチル-4-ペンテン-1-イルチオ基、2-メチル-4-ペンテン-1-イルチオ基、3-メチル-4-ペンテン-1-イルチオ基、4-メチル-4-ペンテン-1-イルチオ基、1-メチル-1-ペンテン-2-イルチオ基、2-メチル-1-ペンテン-2-イルチオ基、3-メチル-1-ペンテン-2-イルチオ基、4-メチル-1-ペンテン-2-イルチオ基、1-メチル-2-ペンテン-2-イルチオ基、2-メチル-2-ペンテン-2-イルチオ基、3-メチル-2-ペンテン-2-イルチオ基、4-メチル-2-ペンテン-2-イルチオ基、1-メチル-3-ペンテン-2-イルチオ基、2-メチル-3-ペンテン-2-イルチオ基、3-メチル-3-ペンテン-2-イルチオ基、4-メチル-3-ペンテン-2-イルチオ基、1-メチル-4-ペンテン-2-イルチオ基、2-メチル-4-ペンテン-2-イルチオ基、3-メチル-4-ペンテン-2-イルチオ基、4-メチル-4-ペンテン-2-イルチオ基、1-メチル-1-ペンテン-3-イルチオ基、2-メチル-1-ペンテン-3-イルチオ基、3-メチル-1-ペンテン-3-イルチオ基、4-メチル-1-ペンテン-3-イルチオ基、1-メチル-2-ペンテン-3-イルチオ基、2-メチル-2-ペンテン-3-イルチオ基、3-メチル-2-ペンテン-3-イルチオ基、4-メチル-2-ペンテン-3-イルチオ基、1-ヘキセン-1-イルチオ基、1-ヘキセン-2-イルチオ基、1-ヘキセン-3-イルチオ基、1-ヘキセン-4-イルチオ基、1-ヘキセン-5-イルチオ基、1-ヘキセン-6-イルチオ基、2-ヘキセン-1-イルチオ基、2-ヘキセン-2-イルチオ基、2-ヘキセン-3-イルチオ基、2-ヘキセン-4-イルチオ基、2-ヘキセン-5-イルチオ基、2-ヘキセン-6-イルチオ基、3-ヘキセン-1-イルチオ基、3-ヘキセン-2-イルチオ基、3-ヘキセン-3-イルチオ基などが挙げられ、好ましくはエテニルチオ基、1-プロペン-1-イルチオ基、2-プロペン-1-イルチオ基、3-プロペン-1-イルチオ基、1-ブテン-1-イルチオ基、1-ブテン-2-イルチオ基、1-ブテン-3-イルチオ基、1-ブテン-4-イルチオ基、2-ブテン-1-イルチオ基、2-ブテン-2-イルチオ基、1-メチル-1-プロペン-1-イルチオ基、2-メチル-1-プロペン-1-イルチオ基、1-メチル-2-プロペン-1-イルチオ基、2-メチル-2-プロペン-1-イルチオ基、1-メチル-1-ブテン-1-イルチオ基、2-メチル-1-ブテン-1-イルチオ基、3-メチル-1-ブテン-1-イルチオ基、1-メチル-2-ブテン-1-イルチオ基、2-メチル-2-ブテン-1-イルチオ基、3-メチル-2-ブテン-1-イルチオ基、1-メチル-3-ブテン-1-イルチオ基、2-メチル-3-ブテン-1-イルチオ基、3-メチル-3-ブテン-1-イルチオ基、1-エチル-1-ブテン-1-イルチオ基、2-エチル-

1-ブテン-1-イルチオ基、3-エチル-1-ブテン-1-イルチオ基、1-エチル-2-ブテン-1-イルチオ基、2-エチル-2-ブテン-1-イルチオ基、3-エチル-2-ブテン-1-イルチオ基、1-エチル-3-ブテン-1-イルチオ基、2-エチル-3-ブテン-1-イルチオ基、3-エチル-3-ブテン-1-イルチオ基、1,1-ジメチル-1-ブテン-1-イルチオ基、1,2-ジメチル-1-ブテン-1-イルチオ基、1,3-ジメチル-1-ブテン-1-イルチオ基、2,2-ジメチル-1-ブテン-1-イルチオ基、3,3-ジメチル-1-ブテン-1-イルチオ基、1,1-ジメチル-2-ブテン-1-イルチオ基、1,2-ジメチル-2-ブテン-1-イルチオ基、1,3-ジメチル-2-ブテン-1-イルチオ基、2,2-ジメチル-2-ブテン-1-イルチオ基、3,3-ジメチル-2-ブテン-1-イルチオ基、1,1-ジメチル-3-ブテン-1-イルチオ基、1,2-ジメチル-3-ブテン-1-イルチオ基、1,3-ジメチル-3-ブテン-1-イルチオ基、2,2-ジメチル-3-ブテン-1-イルチオ基、3,3-ジメチル-3-ブテン-1-イルチオ基であり、より好ましくはエテニルチオ基、1-プロペン-1-イルチオ基、2-プロペン-1-イルチオ基、3-プロペン-1-イルチオ基、1-ブテン-1-イルチオ基、1-ブテン-2-イルチオ基、1-ブテン-3-イルチオ基、1-ブテン-4-イルチオ基、2-ブテン-1-イルチオ基、2-ブテン-2-イルチオ基、1-メチル-1-プロペン-1-イルチオ基、2-メチル-1-プロペン-1-イルチオ基、1-メチル-2-プロペン-1-イルチオ基、2-メチル-2-プロペン-1-イルチオ基、1-メチル-1-ブテン-1-イルチオ基、2-メチル-1-ブテン-1-イルチオ基、3-メチル-1-ブテン-1-イルチオ基、1-メチル-2-ブテン-1-イルチオ基、2-メチル-2-ブテン-1-イルチオ基、3-メチル-2-ブテン-1-イルチオ基、1-メチル-3-ブテン-1-イルチオ基、2-メチル-3-ブテン-1-イルチオ基、3-メチル-3-ブテン-1-イルチオ基であり、さらに好ましくはエテニルチオ基、1-プロペン-1-イルチオ基、2-プロペン-1-イルチオ基、3-プロペン-1-イルチオ基、1-ブテン-1-イルチオ基、1-ブテン-2-イルチオ基、1-ブテン-3-イルチオ基、1-ブテン-4-イルチオ基、2-ブテン-1-イルチオ基、2-ブテン-2-イルチオ基であり、もっとも好ましくはエテニルチオ基、1-プロペン-1-イルチオ基、2-プロペン-1-イルチオ基、3-プロペン-1-イルチオ基である。

$R^1$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{X4}$ 、 $R^{X5}$ 、 $R^{X6}$ 、 $R^{X7}$ 、 $R^{X8}$ 、 $R^{X9}$ 、および  $R^{X10}$  が 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 2 ないし 6 のアルキニル基を示す場合、該アルキニル基とは、炭素数 2~6 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基を示し、上記炭素数 2 以上の

アルキル基中に3重結合を有する化合物残基をいう。具体的には例えばエチニル基、1-プロピン-1-イル基、2-プロピン-1-イル基、3-プロピン-1-イル基、1-ブチン-1-イル基、1-ブチン-2-イル基、1-ブチン-3-イル基、1-ブチン-4-イル基、2-ブチン-1-イル基、2-ブチン-2-イル基、1-メチル-1-プロピン-1-イル基、2-メチル-1-プロピン-1-イル基、1-メチル-2-プロピン-1-イル基、2-メチル-2-プロピン-1-イル基、1-メチル-1-ブチン-1-イル基、2-メチル-1-ブチン-1-イル基、3-メチル-1-ブチン-1-イル基、1-メチル-2-ブチン-1-イル基、2-メチル-2-ブチン-1-イル基、3-メチル-2-ブチン-1-イル基、1-メチル-3-ブチン-1-イル基、2-メチル-3-ブチン-1-イル基、3-メチル-3-ブチン-1-イル基、1-エチル-1-ブチン-1-イル基、2-エチル-1-ブチン-1-イル基、3-エチル-1-ブチン-1-イル基、1-エチル-2-ブチン-1-イル基、2-エチル-2-ブチン-1-イル基、3-エチル-2-ブチン-1-イル基、1-エチル-3-ブチン-1-イル基、2-エチル-3-ブチン-1-イル基、3-エチル-3-ブチン-1-イル基、1,1-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、1,2-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、1,3-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、2,2-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、3,3-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、1,1-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、1,2-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、1,3-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、2,2-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、3,3-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、1,1-ジメチル-3-ブチン-1-イル基、1,2-ジメチル-3-ブチン-1-イル基、1,3-ジメチル-3-ブチン-1-イル基、2,2-ジメチル-3-ブチン-1-イル基、3,3-ジメチル-3-ブチン-1-イル基、1-ペンチン-1-イル基、2-ペンチン-1-イル基、3-ペンチン-1-イル基、4-ペンチン-1-イル基、1-ペンチン-2-イル基、2-ペンチン-2-イル基、3-ペンチン-2-イル基、4-ペンチン-2-イル基、1-ペンチン-3-イル基、2-ペンチン-3-イル基、1-ペンチン-1-イル基、2-ペンチン-1-イル基、3-ペンチン-1-イル基、4-ペンチン-1-イル基、1-ペンチン-2-イル基、2-ペンチン-2-イル基、3-ペンチン-2-イル基、4-ペンチン-2-イル基、1-ペンチン-3-イル基、2-ペンチン-3-イル基、1-メチル-1-ペンチン-1-イル基、2-メチル-1-ペンチン-1-イル基、3-メチル-1-ペンチン-1-イル基、4-メチル-1-ペンチン-1-イル基、1-メチル-2-ペンチン-1-イル基、2-メチル-2-ペンチン-1-イル基、3-メチル-2-ペンチン-1-イル基、4-メチル-2-ペンチン-1-イル基、1-メチル-3-ペンチン-1-イル基、2-メチル-3-ペ

ンチン-1-イル基、3-メチル-3-ペンチン-1-イル基、4-メチル-3-ペンチン-1-イル基、1-メチル-4-ペンチン-1-イル基、2-メチル-4-ペンチン-1-イル基、3-メチル-4-ペンチン-1-イル基、4-メチル-4-ペンチン-1-イル基、1-メチル-1-ペンチン-2-イル基、2-メチル-1-ペンチン-2-イル基、3-メチル-1-ペンチン-2-イル基、4-メチル-1-ペンチン-2-イル基、1-メチル-2-ペンチン-2-イル基、2-メチル-2-ペンチン-2-イル基、3-メチル-2-ペンチン-2-イル基、4-メチル-2-ペンチン-2-イル基、1-メチル-3-ペンチン-2-イル基、2-メチル-3-ペンチン-2-イル基、3-メチル-3-ペンチン-2-イル基、4-メチル-3-ペンチン-2-イル基、1-メチル-4-ペンチン-2-イル基、2-メチル-4-ペンチン-2-イル基、3-メチル-4-ペンチン-2-イル基、4-メチル-4-ペンチン-2-イル基、1-メチル-1-ペンチン-3-イル基、2-メチル-1-ペンチン-3-イル基、3-メチル-1-ペンチン-3-イル基、4-メチル-1-ペンチン-3-イル基、1-メチル-2-ペンチン-3-イル基、2-メチル-2-ペンチン-3-イル基、3-メチル-2-ペンチン-3-イル基、4-メチル-2-ペンチン-3-イル基、1-ヘキシシン-1-イル基、1-ヘキシシン-2-イル基、1-ヘキシシン-3-イル基、1-ヘキシシン-4-イル基、1-ヘキシシン-5-イル基、1-ヘキシシン-6-イル基、2-ヘキシシン-1-イル基、2-ヘキシシン-2-イル基、2-ヘキシシン-3-イル基、2-ヘキシシン-4-イル基、2-ヘキシシン-5-イル基、2-ヘキシシン-6-イル基、3-ヘキシシン-1-イル基、3-ヘキシシン-2-イル基、3-ヘキシシン-3-イル基などが挙げられ、好ましくはエチニル基、1-プロピン-1-イル基、2-プロピン-1-イル基、3-プロピン-1-イル基、1-ブチン-1-イル基、1-ブチン-2-イル基、1-ブチン-3-イル基、1-ブチン-4-イル基、2-ブチン-1-イル基、2-ブチン-2-イル基、1-メチル-1-プロピン-1-イル基、2-メチル-1-プロピン-1-イル基、1-メチル-2-プロピン-1-イル基、2-メチル-2-プロピン-1-イル基、1-メチル-1-ブチン-1-イル基、2-メチル-1-ブチン-1-イル基、3-メチル-1-ブチン-1-イル基、1-メチル-2-ブチン-1-イル基、2-メチル-2-ブチン-1-イル基、3-メチル-2-ブチン-1-イル基、1-メチル-3-ブチン-1-イル基、2-メチル-3-ブチン-1-イル基、3-メチル-3-ブチン-1-イル基、1-エチル-1-ブチン-1-イル基、2-エチル-1-ブチン-1-イル基、3-エチル-1-ブチン-1-イル基、1-エチル-2-ブチン-1-イル基、2-エチル-2-ブチン-1-イル基、3-エチル-2-ブチン-1-イル基、1-エチル-3-ブチン-1-イル基、2-エチル-3-ブチン-1-イル基、3-エチル-3-ブ

チン-1-イル基、1, 1-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、1, 2-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、1, 3-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、2, 2-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、3, 3-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、1, 1-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、1, 2-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、1, 3-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、2, 2-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、3, 3-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、1, 1-ジメチル-3-ブチン-1-イル基、1, 2-ジメチル-3-ブチン-1-イル基、1, 3-ジメチル-3-ブチン-1-イル基、2, 2-ジメチル-3-ブチン-1-イル基、3, 3-ジメチル-3-ブチン-1-イル基であり、より好ましくはエチニル基、1-プロピン-1-イル基、2-プロピン-1-イル基、3-プロピン-1-イル基、1-ブチン-1-イル基、1-ブチン-2-イル基、1-ブチン-3-イル基、1-ブチン-4-イル基、2-ブチン-1-イル基、2-ブチン-2-イル基、1-メチル-1-プロピン-1-イル基、2-メチル-1-プロピン-1-イル基、1-メチル-2-プロピン-1-イル基、2-メチル-2-プロピン-1-イル基、1-メチル-1-ブチン-1-イル基、2-メチル-1-ブチン-1-イル基、3-メチル-1-ブチン-1-イル基、1-メチル-2-ブチン-1-イル基、2-メチル-2-ブチン-1-イル基、3-メチル-2-ブチン-1-イル基、1-メチル-3-ブチン-1-イル基、2-メチル-3-ブチン-1-イル基、3-メチル-3-ブチン-1-イル基であり、さらに好ましくはエチニル基、1-プロピン-1-イル基、2-プロピン-1-イル基、3-プロピン-1-イル基、1-ブチン-1-イル基、1-ブチン-2-イル基、1-ブチン-3-イル基、1-ブチン-4-イル基、2-ブチン-1-イル基、2-ブチン-2-イル基であり、もっとも好ましくはエチニル基、1-プロピン-1-イル基、2-プロピン-1-イル基、3-プロピン-1-イル基である。

同様にして  $R^1$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{X4}$ 、 $R^{X5}$ 、 $R^{X6}$ 、 $R^{X7}$ 、 $R^{X8}$  および  $R^{X9}$  が 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 2 ないし 6 のアルキニルオキシ基を示す場合、該アルキニルオキシ基とは、上記炭素数 2~6 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基において、その末端に酸素原子が結合したものが相当し、具体的には例えばエチニルオキシ基、1-プロピン-1-イルオキシ基、2-プロピン-1-イルオキシ基、3-プロピン-1-イルオキシ基、1-ブチン-1-イルオキシ基、1-ブチン-2-イルオキシ基、1-ブチン-3-イルオキシ基、1-ブチン-4-イルオキシ基、2-ブチン-1-イルオキシ基、2-ブチン-2-イルオキシ基、1-メチル-1-プロピン-1-イルオキシ基、2-メチル-1-プロピン-1-イルオキシ基、1-メチル-2-プロピン-1-イルオキシ基、2-メチル-2-プロピン-1-イルオキシ基、1-メチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、2-メチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、3-メチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、1-メチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、2-メチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、3-メチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、1-メチル-3-ブチン-1-イルオキシ基、2-メチル-3-ブチン-1-イルオキシ基、3-メチル-3-ブチン-1-イルオキシ基である。



キシ基、1-メチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、2-メチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、  
3-メチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、1-メチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、2-メチ  
ル-2-ブテン-1-イルオキシ基、3-メチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、1-メチル-3-  
ブテン-1-イルオキシ基、2-メチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、3-メチル-3-ブテン  
-1-イルオキシ基、1-エチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、2-エチル-1-ブテン-1-イ  
ルオキシ基、3-エチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、1-エチル-2-ブテン-1-イルオキ  
シ基、2-エチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、3-エチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、  
1-エチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、2-エチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、3-エチ  
ル-3-ブテン-1-イルオキシ基、1,1-ジメチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、1,2-ジメ  
チル-1-ブテン-1-イルオキシ基、1,3-ジメチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、2,2-ジ  
メチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、3,3-ジメチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、1,1-  
ジメチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、1,2-ジメチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、  
1,3-ジメチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、2,2-ジメチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、  
3,3-ジメチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、1,1-ジメチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、  
1,2-ジメチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、1,3-ジメチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、  
2,2-ジメチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、3,3-ジメチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、  
1-ペンテン-1-イルオキシ基、2-ペンテン-1-イルオキシ基、3-ペンテン-1-イルオ  
キシ基、4-ペンテン-1-イルオキシ基、1-ペンテン-2-イルオキシ基、2-ペンテン-  
2-イルオキシ基、3-ペンテン-2-イルオキシ基、4-ペンテン-2-イルオキシ基、1-ペ  
ンテン-3-イルオキシ基、2-ペンテン-3-イルオキシ基、1-ペンテン-1-イルオキシ  
基、2-ペンテン-1-イルオキシ基、3-ペンテン-1-イルオキシ基、4-ペンテン-1-イ  
ルオキシ基、1-ペンテン-2-イルオキシ基、2-ペンテン-2-イルオキシ基、3-ペンテ  
ン-2-イルオキシ基、4-ペンテン-2-イルオキシ基、1-ペンテン-3-イルオキシ基、  
2-ペンテン-3-イルオキシ基、1-メチル-1-ペンテン-1-イルオキシ基、2-メチル-1-  
ペンテン-1-イルオキシ基、3-メチル-1-ペンテン-1-イルオキシ基、4-メチル-1-ペ  
ンテン-1-イルオキシ基、1-メチル-2-ペンテン-1-イルオキシ基、2-メチル-2-ペン  
テン-1-イルオキシ基、3-メチル-2-ペンテン-1-イルオキシ基、4-メチル-2-ペンテ  
ン-1-イルオキシ基、1-メチル-3-ペンテン-1-イルオキシ基、2-メチル-3-ペンテン

-1-イルオキシ基、3-メチル-3-ペンチン-1-イルオキシ基、4-メチル-3-ペンチン-1-イルオキシ基、1-メチル-4-ペンチン-1-イルオキシ基、2-メチル-4-ペンチン-1-イルオキシ基、3-メチル-4-ペンチン-1-イルオキシ基、4-メチル-4-ペンチン-1-イルオキシ基、1-メチル-1-ペンチン-2-イルオキシ基、2-メチル-1-ペンチン-2-イルオキシ基、3-メチル-1-ペンチン-2-イルオキシ基、4-メチル-1-ペンチン-2-イルオキシ基、1-メチル-2-ペンチン-2-イルオキシ基、2-メチル-2-ペンチン-2-イルオキシ基、3-メチル-2-ペンチン-2-イルオキシ基、4-メチル-2-ペンチン-2-イルオキシ基、1-メチル-3-ペンチン-2-イルオキシ基、2-メチル-3-ペンチン-2-イルオキシ基、3-メチル-3-ペンチン-2-イルオキシ基、4-メチル-3-ペンチン-2-イルオキシ基、1-メチル-4-ペンチン-2-イルオキシ基、2-メチル-4-ペンチン-2-イルオキシ基、3-メチル-4-ペンチン-2-イルオキシ基、4-メチル-4-ペンチン-2-イルオキシ基、1-メチル-1-ペンチン-3-イルオキシ基、2-メチル-1-ペンチン-3-イルオキシ基、3-メチル-1-ペンチン-3-イルオキシ基、4-メチル-1-ペンチン-3-イルオキシ基、1-メチル-2-ペンチン-3-イルオキシ基、2-メチル-2-ペンチン-3-イルオキシ基、3-メチル-2-ペンチン-3-イルオキシ基、4-メチル-2-ペンチン-3-イルオキシ基、1-ヘキシン-1-イルオキシ基、1-ヘキシン-2-イルオキシ基、1-ヘキシン-3-イルオキシ基、1-ヘキシン-4-イルオキシ基、1-ヘキシン-5-イルオキシ基、1-ヘキシン-6-イルオキシ基、2-ヘキシン-1-イルオキシ基、2-ヘキシン-2-イルオキシ基、2-ヘキシン-3-イルオキシ基、2-ヘキシン-4-イルオキシ基、2-ヘキシン-5-イルオキシ基、2-ヘキシン-6-イルオキシ基、3-ヘキシン-1-イルオキシ基、3-ヘキシン-2-イルオキシ基、3-ヘキシン-3-イルオキシ基などが挙げられ、好ましくはエチニルオキシ基、1-プロピン-1-イルオキシ基、2-プロピン-1-イルオキシ基、3-プロピン-1-イルオキシ基、1-ブチン-1-イルオキシ基、1-ブチン-2-イルオキシ基、1-ブチン-3-イルオキシ基、1-ブチン-4-イルオキシ基、2-ブチン-1-イルオキシ基、2-ブチン-2-イルオキシ基、1-メチル-1-プロピン-1-イルオキシ基、2-メチル-1-プロピン-1-イルオキシ基、1-メチル-2-プロピン-1-イルオキシ基、2-メチル-2-プロピン-1-イルオキシ基、1-メチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、2-メチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、3-メチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、1-メチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、2-メチル-2-ブチ

ン-1-イルオキシ基、3-メチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、1-メチル-3-ブチン-1-イルオキシ基、2-メチル-3-ブチン-1-イルオキシ基、3-メチル-3-ブチン-1-イルオキシ基、1-エチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、2-エチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、3-エチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、1-エチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、2-エチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、3-エチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、1-エチル-3-ブチン-1-イルオキシ基、2-エチル-3-ブチン-1-イルオキシ基、3-エチル-3-ブチン-1-イルオキシ基、1,1-ジメチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、1,2-ジメチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、1,3-ジメチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、2,2-ジメチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、3,3-ジメチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、1,1-ジメチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、1,2-ジメチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、1,3-ジメチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、2,2-ジメチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、3,3-ジメチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、1,1-ジメチル-3-ブチン-1-イルオキシ基、1,2-ジメチル-3-ブチン-1-イルオキシ基、1,3-ジメチル-3-ブチン-1-イルオキシ基、2,2-ジメチル-3-ブチン-1-イルオキシ基、3,3-ジメチル-3-ブチン-1-イルオキシ基であり、より好ましくはエチニルオキシ基、1-プロピン-1-イルオキシ基、2-プロピン-1-イルオキシ基、3-プロピン-1-イルオキシ基、1-ブチン-1-イルオキシ基、1-ブチン-2-イルオキシ基、1-ブチン-3-イルオキシ基、1-ブチン-4-イルオキシ基、2-ブチン-1-イルオキシ基、2-ブチン-2-イルオキシ基、1-メチル-1-プロピン-1-イルオキシ基、2-メチル-1-プロピン-1-イルオキシ基、1-メチル-2-プロピン-1-イルオキシ基、2-メチル-2-プロピン-1-イルオキシ基、1-メチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、2-メチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、3-メチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、1-メチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、2-メチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、3-メチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、1-メチル-3-ブチン-1-イルオキシ基、2-メチル-3-ブチン-1-イルオキシ基、3-メチル-3-ブチン-1-イルオキシ基であり、さらに好ましくはエチニルオキシ基、1-プロピン-1-イルオキシ基、2-プロピン-1-イルオキシ基、3-プロピン-1-イルオキシ基、1-ブチン-1-イルオキシ基、1-ブチン-2-イルオキシ基、1-ブチン-3-イルオキシ基、1-ブチン-4-イルオキシ基、2-ブチン-1-イルオキシ基、2-ブチン-2-イルオキシ基であり、もっとも好ましくはエチニルオキシ基、1-プロ

ピン-1-イルオキシ基、2-プロピン-1-イルオキシ基、3-プロピン-1-イルオキシ基である。

同様にして  $R^1$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{X4}$ 、 $R^{X5}$ 、 $R^{X6}$ 、 $R^{X7}$ 、 $R^{X8}$  および  $R^{X9}$  が 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 2 ないし 6 のアルキニルチオ基を示す場合、該アルキニルチオ基とは、上記炭素数 2~6 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基において、その末端に硫黄原子が結合したものが相当し、具体的には例えばエチニルチオ基、1-プロピン-1-イルチオ基、2-プロピン-1-イルチオ基、3-プロピン-1-イルチオ基、1-ブチン-1-イルチオ基、1-ブチン-2-イルチオ基、1-ブチン-3-イルチオ基、1-ブチン-4-イルチオ基、2-ブチン-1-イルチオ基、2-ブチン-2-イルチオ基、1-メチル-1-プロピン-1-イルチオ基、2-メチル-1-プロピン-1-イルチオ基、1-メチル-2-プロピン-1-イルチオ基、2-メチル-2-プロピン-1-イルチオ基、1-メチル-1-ブチン-1-イルチオ基、2-メチル-1-ブチン-1-イルチオ基、3-メチル-1-ブチン-1-イルチオ基、1-メチル-2-ブチン-1-イルチオ基、2-メチル-2-ブチン-1-イルチオ基、3-メチル-2-ブチン-1-イルチオ基、1-メチル-3-ブチン-1-イルチオ基、2-メチル-3-ブチン-1-イルチオ基、3-メチル-3-ブチン-1-イルチオ基、1-エチル-1-ブチン-1-イルチオ基、2-エチル-1-ブチン-1-イルチオ基、3-エチル-1-ブチン-1-イルチオ基、1-エチル-2-ブチン-1-イルチオ基、2-エチル-2-ブチン-1-イルチオ基、3-エチル-2-ブチン-1-イルチオ基、1-エチル-3-ブチン-1-イルチオ基、2-エチル-3-ブチン-1-イルチオ基、3-エチル-3-ブチン-1-イルチオ基、1, 1-ジメチル-1-ブチン-1-イルチオ基、1, 2-ジメチル-1-ブチン-1-イルチオ基、1, 3-ジメチル-1-ブチン-1-イルチオ基、2, 2-ジメチル-1-ブチン-1-イルチオ基、3, 3-ジメチル-1-ブチン-1-イルチオ基、1, 1-ジメチル-2-ブチン-1-イルチオ基、1, 2-ジメチル-2-ブチン-1-イルチオ基、1, 3-ジメチル-2-ブチン-1-イルチオ基、2, 2-ジメチル-2-ブチン-1-イルチオ基、3, 3-ジメチル-2-ブチン-1-イルチオ基、1, 1-ジメチル-3-ブチン-1-イルチオ基、1, 2-ジメチル-3-ブチン-1-イルチオ基、1, 3-ジメチル-3-ブチン-1-イルチオ基、2, 2-ジメチル-3-ブチン-1-イルチオ基、3, 3-ジメチル-3-ブチン-1-イルチオ基、1-ペンチン-1-イルチオ基、2-ペンチン-1-イルチオ基、3-ペンチン-1-イルチオ基、4-ペンチン-1-イルチオ基、1-ペンチン-2-イルチオ基、2-ペンチン-2-イルチオ基、

3-ペンチン-2-イルチオ基、4-ペンチン-2-イルチオ基、1-ペンチン-3-イルチオ基、  
2-ペンチン-3-イルチオ基、1-ペンチン-1-イルチオ基、2-ペンチン-1-イルチオ基、  
3-ペンチン-1-イルチオ基、4-ペンチン-1-イルチオ基、1-ペンチン-2-イルチオ基、  
2-ペンチン-2-イルチオ基、3-ペンチン-2-イルチオ基、4-ペンチン-2-イルチオ基、  
1-ペンチン-3-イルチオ基、2-ペンチン-3-イルチオ基、1-メチル-1-ペンチン-1-イ  
ルチオ基、2-メチル-1-ペンチン-1-イルチオ基、3-メチル-1-ペンチン-1-イルチオ  
基、4-メチル-1-ペンチン-1-イルチオ基、1-メチル-2-ペンチン-1-イルチオ基、2-  
メチル-2-ペンチン-1-イルチオ基、3-メチル-2-ペンチン-1-イルチオ基、4-メチル  
-2-ペンチン-1-イルチオ基、1-メチル-3-ペンチン-1-イルチオ基、2-メチル-3-ペ  
ンチン-1-イルチオ基、3-メチル-3-ペンチン-1-イルチオ基、4-メチル-3-ペンチン  
-1-イルチオ基、1-メチル-4-ペンチン-1-イルチオ基、2-メチル-4-ペンチン-1-イ  
ルチオ基、3-メチル-4-ペンチン-1-イルチオ基、4-メチル-4-ペンチン-1-イルチオ  
基、1-メチル-1-ペンチン-2-イルチオ基、2-メチル-1-ペンチン-2-イルチオ基、3-  
メチル-1-ペンチン-2-イルチオ基、4-メチル-1-ペンチン-2-イルチオ基、1-メチル  
-2-ペンチン-2-イルチオ基、2-メチル-2-ペンチン-2-イルチオ基、3-メチル-2-ペ  
ンチン-2-イルチオ基、4-メチル-2-ペンチン-2-イルチオ基、1-メチル-3-ペンチン  
-2-イルチオ基、2-メチル-3-ペンチン-2-イルチオ基、3-メチル-3-ペンチン-2-イ  
ルチオ基、4-メチル-3-ペンチン-2-イルチオ基、1-メチル-4-ペンチン-2-イルチオ  
基、2-メチル-4-ペンチン-2-イルチオ基、3-メチル-4-ペンチン-2-イルチオ基、4-  
メチル-4-ペンチン-2-イルチオ基、1-メチル-1-ペンチン-3-イルチオ基、2-メチル  
-1-ペンチン-3-イルチオ基、3-メチル-1-ペンチン-3-イルチオ基、4-メチル-1-ペ  
ンチン-3-イルチオ基、1-メチル-2-ペンチン-3-イルチオ基、2-メチル-2-ペンチン  
-3-イルチオ基、3-メチル-2-ペンチン-3-イルチオ基、4-メチル-2-ペンチン-3-イ  
ルチオ基、1-ヘキシン-1-イルチオ基、1-ヘキシン-2-イルチオ基、1-ヘキシン-3-  
イルチオ基、1-ヘキシン-4-イルチオ基、1-ヘキシン-5-イルチオ基、1-ヘキシン-  
6-イルチオ基、2-ヘキシン-1-イルチオ基、2-ヘキシン-2-イルチオ基、2-ヘキシ  
ン-3-イルチオ基、2-ヘキシン-4-イルチオ基、2-ヘキシン-5-イルチオ基、2-ヘキシ  
ン-6-イルチオ基、3-ヘキシン-1-イルチオ基、3-ヘキシン-2-イルチオ基、3-ヘキ

シン-3-イルチオ基などが挙げられ、好ましくはエチニルチオ基、1-プロピン-1-イルチオ基、2-プロピン-1-イルチオ基、3-プロピン-1-イルチオ基、1-ブチン-1-イルチオ基、1-ブチン-2-イルチオ基、1-ブチン-3-イルチオ基、1-ブチン-4-イルチオ基、2-ブチン-1-イルチオ基、2-ブチン-2-イルチオ基、1-メチル-1-プロピン-1-イルチオ基、2-メチル-1-プロピン-1-イルチオ基、1-メチル-2-プロピン-1-イルチオ基、2-メチル-2-プロピン-1-イルチオ基、1-メチル-1-ブチン-1-イルチオ基、2-メチル-1-ブチン-1-イルチオ基、3-メチル-1-ブチン-1-イルチオ基、1-メチル-2-ブチン-1-イルチオ基、2-メチル-2-ブチン-1-イルチオ基、3-メチル-2-ブチン-1-イルチオ基、1-メチル-3-ブチン-1-イルチオ基、2-メチル-3-ブチン-1-イルチオ基、3-メチル-3-ブチン-1-イルチオ基、1-エチル-1-ブチン-1-イルチオ基、2-エチル-1-ブチン-1-イルチオ基、3-エチル-1-ブチン-1-イルチオ基、1-エチル-2-ブチン-1-イルチオ基、2-エチル-2-ブチン-1-イルチオ基、3-エチル-2-ブチン-1-イルチオ基、1-エチル-3-ブチン-1-イルチオ基、2-エチル-3-ブチン-1-イルチオ基、3-エチル-3-ブチン-1-イルチオ基、1,1-ジメチル-1-ブチン-1-イルチオ基、1,2-ジメチル-1-ブチン-1-イルチオ基、1,3-ジメチル-1-ブチン-1-イルチオ基、2,2-ジメチル-1-ブチン-1-イルチオ基、3,3-ジメチル-1-ブチン-1-イルチオ基、1,1-ジメチル-2-ブチン-1-イルチオ基、1,2-ジメチル-2-ブチン-1-イルチオ基、1,3-ジメチル-2-ブチン-1-イルチオ基、2,2-ジメチル-2-ブチン-1-イルチオ基、3,3-ジメチル-2-ブチン-1-イルチオ基、1,1-ジメチル-3-ブチン-1-イルチオ基、1,2-ジメチル-3-ブチン-1-イルチオ基、1,3-ジメチル-3-ブチン-1-イルチオ基、2,2-ジメチル-3-ブチン-1-イルチオ基、3,3-ジメチル-3-ブチン-1-イルチオ基であり、より好ましくはエチニルチオ基、1-プロピン-1-イルチオ基、2-プロピン-1-イルチオ基、3-プロピン-1-イルチオ基、1-ブチン-1-イルチオ基、1-ブチン-2-イルチオ基、1-ブチン-3-イルチオ基、1-ブチン-4-イルチオ基、2-ブチン-1-イルチオ基、2-ブチン-2-イルチオ基、1-メチル-1-プロピン-1-イルチオ基、2-メチル-1-プロピン-1-イルチオ基、1-メチル-2-プロピン-1-イルチオ基、2-メチル-2-プロピン-1-イルチオ基、1-メチル-1-ブチン-1-イルチオ基、2-メチル-1-ブチン-1-イルチオ基、3-メチル-1-ブチン-1-イルチオ基、1-メチル-2-ブチン-1-イルチオ基、2-メチル-2-ブチン-1-イルチオ基、2-メチル-2-ブチン-1-イル

チオ基、3-メチル-2-ブチン-1-イルチオ基、1-メチル-3-ブチン-1-イルチオ基、2-メチル-3-ブチン-1-イルチオ基、3-メチル-3-ブチン-1-イルチオ基であり、さらに好ましくはエチニルチオ基、1-プロピン-1-イルチオ基、2-プロピン-1-イルチオ基、3-プロピン-1-イルチオ基、1-ブチン-1-イルチオ基、1-ブチン-2-イルチオ基、1-ブチン-3-イルチオ基、1-ブチン-4-イルチオ基、2-ブチン-1-イルチオ基、2-ブチン-2-イルチオ基であり、もっとも好ましくはエチニルチオ基、1-プロピン-1-イルチオ基、2-プロピン-1-イルチオ基、3-プロピン-1-イルチオ基である。

$R^1$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{X4}$ 、 $R^{X5}$ 、 $R^{X6}$ 、 $R^{X7}$ 、 $R^{X8}$ 、 $R^{X9}$ 、および  $R^{X10}$  が 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 6 ないし 12 のアリール基を示す場合、該アリール基とは芳香族環基をいい、具体的には例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、as-インダセニル基、s-インダセニル基、アセナフチレニル基などが挙げられる。好ましくはフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、であり、より好ましくはフェニル基である。

同様にして  $R^1$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{X4}$ 、 $R^{X5}$ 、 $R^{X6}$ 、 $R^{X7}$ 、 $R^{X8}$  および  $R^{X9}$  が 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 6 ないし 12 のアリールオキシ基を示す場合、該アリールオキシ基とは、上記炭素数 6 ないし 12 のアリール基において、その末端に酸素原子が結合したものが相当し、具体的には例えばフェニルオキシ基、1-ナフチルオキシ基、2-ナフチルオキシ基、as-インダセニルオキシ基、s-インダセニルオキシ基、アセナフチレニルオキシ基などが挙げられる。好ましくはフェニルオキシ基、1-ナフチルオキシ基、2-ナフチルオキシ基であり、より好ましくはフェニルオキシ基である。

同様にして  $R^1$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{X4}$ 、 $R^{X5}$ 、 $R^{X6}$ 、 $R^{X7}$ 、 $R^{X8}$  および  $R^{X9}$  が 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 6 ないし 12 のアリールチオ基を示す場合、該アリールチオ基とは、上記炭素数 6 ないし 12 のアリール基において、その末端に硫黄原子が結合したものが相当し、具体的には例えばフェニルチオ基、1-ナフチルチオ基、2-ナフチルチオ基、as-インダセニルチオ基、s-インダセニルチオ基、アセナフチレニルチオ基などが挙げられる。好ましくはフェニルチオ基、1-ナフチルチオ基、2-ナフチルチオ基であり、より好ましくはフェニルチオ基である。

$R^1$ ,  $R^{X1}$ ,  $R^{X2}$ ,  $R^{X3}$ ,  $R^{X4}$ ,  $R^{X5}$ ,  $R^{X6}$ ,  $R^{X7}$ ,  $R^{X8}$ ,  $R^{X9}$ , および  $R^{X10}$  が 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 7 ないし 18 のアルキルアリール基を示す場合、該アルキルアリール基とは上記炭素数 6 ないし 12 のアリール基において、置換可能な部分が上記炭素数 1 ないし 6 のアルキル基で置換された基をいい、具体的には例えば、トリル基、キシリル基、クメニル基、メシチル基、シメニル基、スチリル基などが挙げられる。好ましくはトリル基、キシリル基、クメニル基、メシチル基、シメニル基、スチリル基であり、より好ましくはトリル基、キシリル基、クメニル基、メシチル基であり、さらに好ましくはトリル基、キシリル基、クメニル基である。

同様にして  $R^1$ ,  $R^{X2}$ ,  $R^{X3}$ ,  $R^{X4}$ ,  $R^{X5}$ ,  $R^{X6}$ ,  $R^{X7}$ ,  $R^{X8}$  および  $R^{X9}$  が 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 7 ないし 18 のアルキルアリールオキシ基を示す場合、該アルキルアリールオキシ基とは、上記炭素数 7 ないし 18 のアルキルアリール基において、その末端に酸素原子が結合したものが相当し、具体的には例えば *o*-トリルオキシ基、*m*-トリルオキシ基、*p*-トリルオキシ基、2,3-キシリル-1-オキシ基、2,4-キシリル-1-オキシ基、2,5-キシリル-1-オキシ基、*o*-クメニルオキシ基、*m*-クメニルオキシ基、*p*-クメニルオキシ基、メシチルオキシ基、2,3-シメニル-1-オキシ基、2,4-シメニル-1-オキシ基、2,5-シメニル-1-オキシ基、*o*-スチリルオキシ基、*m*-スチリルオキシ基、*p*-スチリルオキシ基などが挙げられる。好ましくは *o*-トリルオキシ基、*m*-トリルオキシ基、*p*-トリルオキシ基、2,3-キシリル-1-オキシ基、2,4-キシリル-1-オキシ基、2,5-キシリル-1-オキシ基、*o*-クメニルオキシ基、*m*-クメニルオキシ基、*p*-クメニルオキシ基、メシチルオキシ基、2,3-シメニル-1-オキシ基、2,4-シメニル-1-オキシ基、2,5-シメニル-1-オキシ基、*o*-スチリルオキシ基、*m*-スチリルオキシ基、*p*-スチリルオキシ基であり、より好ましくは *o*-トリルオキシ基、*m*-トリルオキシ基、*p*-トリルオキシ基、2,3-キシリル-1-オキシ基、2,4-キシリル-1-オキシ基、2,5-キシリル-1-オキシ基、*o*-クメニルオキシ基、*m*-クメニルオキシ基、*p*-クメニルオキシ基、メシチルオキシ基、*o*-スチリルオキシ基、*m*-スチリルオキシ基、*p*-スチリルオキシ基であり、さらに好ましくは *o*-トリルオキシ基、*m*-トリルオキシ基、*p*-トリルオキシ基、2,3-キシリル-1-オキシ基、2,4-キシリル-1-オキシ基、2,5-キシリル-1-オキシ基、メシチルオキシ基であり、もっとも好ましくは



o-トリルオキシ基、m-トリルオキシ基、p-トリルオキシ基である。

同様にして  $R^1$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{X4}$ 、 $R^{X5}$ 、 $R^{X6}$ 、 $R^{X7}$ 、 $R^{X8}$  および  $R^{X9}$  が 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 7 ないし 18 のアルキルアリールチオ基を示す場合、該アルキルアリールチオ基とは、上記炭素数 7 ないし 18 のアルキルアリール基において、その末端に硫黄原子が結合したものが相当し、具体的には例えば o-トリルチオ基、m-トリルチオ基、p-トリルチオ基、2,3-キシリル-1-チオ基、2,4-キシリル-1-チオ基、2,5-キシリル-1-チオ基、o-クメニルチオ基、m-クメニルチオ基、p-クメニルチオ基、メシチルチオ基、2,3-シメニル-1-チオ基、2,4-シメニル-1-チオ基、2,5-シメニル-1-チオ基、o-スチリルチオ基、m-スチリルチオ基、p-スチリルチオ基などが挙げられる。好ましくは o-トリルチオ基、m-トリルチオ基、p-トリルチオ基、2,3-キシリル-1-チオ基、2,4-キシリル-1-チオ基、2,5-キシリル-1-チオ基、o-クメニルチオ基、m-クメニルチオ基、p-クメニルチオ基、メシチルチオ基、2,3-シメニル-1-チオ基、2,4-シメニル-1-チオ基、2,5-シメニル-1-チオ基、o-スチリルチオ基、m-スチリルチオ基、p-スチリルチオ基であり、より好ましくは o-トリルチオ基、m-トリルチオ基、p-トリルチオ基、2,3-キシリル-1-チオ基、2,4-キシリル-1-チオ基、2,5-キシリル-1-チオ基、o-クメニルチオ基、m-クメニルチオ基、p-クメニルチオ基、メシチルチオ基、o-スチリルチオ基、m-スチリルチオ基、p-スチリルチオ基であり、さらに好ましくは o-トリルチオ基、m-トリルチオ基、p-トリルチオ基、2,3-キシリル-1-チオ基、2,4-キシリル-1-チオ基、2,5-キシリル-1-チオ基、メシチルチオ基であり、もっとも好ましくは o-トリルチオ基、m-トリルチオ基、p-トリルチオ基である。

$R^1$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{X4}$ 、 $R^{X5}$ 、 $R^{X6}$ 、 $R^{X7}$ 、 $R^{X8}$ 、 $R^{X9}$ 、および  $R^{X10}$  が 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 7 ないし 18 のアラルキル基を示す場合、該アラルキル基とは上記炭素数 1 ないし 6 のアルキル基において、置換可能な部分が上記炭素数 6 ないし 12 のアリール基で置換された基をいい、具体的には例えば、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、6-フェニルヘキシル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、1-ナフチルエチル基、2-ナフチルエチル基、1-ナフチルプロピル基、2-ナフチルプロピル基など

が挙げられる。好ましくはベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、6-フェニルヘキシル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、1-ナフチルエチル基、2-ナフチルエチル基、1-ナフチルプロピル基、2-ナフチルプロピル基であり、より好ましくはベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、6-フェニルヘキシル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基であり、さらに好ましくはベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基であり、もっとも好ましくはベンジル基、フェネチル基である。

同様にして  $R^1$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{X4}$ 、 $R^{X5}$ 、 $R^{X6}$ 、 $R^{X7}$ 、 $R^{X8}$  および  $R^{X9}$  が1以上の置換基を有していてもよい炭素数7ないし18のアラルキルオキシ基を示す場合、該アラルキルオキシ基とは、上記炭素数7ないし18のアラルキル基において、その末端に酸素原子が結合したものが相当し、具体的には例えばベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、3-フェニルプロピルオキシ基、4-フェニルブチルオキシ基、5-フェニルペンチルオキシ基、6-フェニルヘキシルオキシ基、1-ナフチルメチルオキシ基、2-ナフチルメチルオキシ基、1-ナフチルエチルオキシ基、2-ナフチルエチルオキシ基、1-ナフチルプロピルオキシ基、2-ナフチルプロピルオキシ基などが挙げられる。好ましくはベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、3-フェニルプロピルオキシ基、4-フェニルブチルオキシ基、5-フェニルペンチルオキシ基、6-フェニルヘキシルオキシ基、1-ナフチルメチルオキシ基、2-ナフチルメチルオキシ基、1-ナフチルエチルオキシ基、2-ナフチルエチルオキシ基、1-ナフチルプロピルオキシ基、2-ナフチルプロピルオキシ基であり、より好ましくはベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、3-フェニルプロピルオキシ基、4-フェニルブチルオキシ基、5-フェニルペンチルオキシ基、6-フェニルヘキシルオキシ基、1-ナフチルメチルオキシ基、2-ナフチルメチルオキシ基であり、さらに好ましくはベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、3-フェニルプロピルオキシ基、4-フェニルブチルオキシ基であり、もっとも好ましくはベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基である。

同様にして  $R^1$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{X4}$ 、 $R^{X5}$ 、 $R^{X6}$ 、 $R^{X7}$ 、 $R^{X8}$  および  $R^{X9}$  が1以上の置換基を有していてもよい炭素数7ないし18のアラルキルチオ基を示す場合、該アラルキル

チオ基とは、上記炭素数 7 ないし 18 のアラルキル基において、その末端に硫黄原子が結合したものが相当し、具体的には例えばベンジルチオ基、フェネチルチオ基、3-フェニルプロピルチオ基、4-フェニルブチルチオ基、5-フェニルペンチルチオ基、6-フェニルヘキシルチオ基、1-ナフチルメチルチオ基、2-ナフチルメチルチオ基、1-ナフチルエチルチオ基、2-ナフチルエチルチオ基、1-ナフチルプロピルチオ基、2-ナフチルプロピルチオ基などが挙げられる。好ましくはベンジルチオ基、フェネチルチオ基、3-フェニルプロピルチオ基、4-フェニルブチルチオ基、5-フェニルペンチルチオ基、6-フェニルヘキシルチオ基、1-ナフチルメチルチオ基、2-ナフチルメチルチオ基、1-ナフチルエチルチオ基、2-ナフチルエチルチオ基、1-ナフチルプロピルチオ基、2-ナフチルプロピルチオ基であり、より好ましくはベンジルチオ基、フェネチルチオ基、3-フェニルプロピルチオ基、4-フェニルブチルチオ基、5-フェニルペンチルチオ基、6-フェニルヘキシルチオ基、1-ナフチルメチルチオ基、2-ナフチルメチルチオ基であり、さらに好ましくはベンジルチオ基、フェネチルチオ基、3-フェニルプロピルチオ基、4-フェニルブチルチオ基であり、もっとも好ましくはベンジルチオ基、フェネチルチオ基である。

同様にして  $R^1$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{X4}$ 、 $R^{X5}$ 、 $R^{X6}$ 、 $R^{X7}$ 、 $R^{X8}$  および  $R^{X9}$  が 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 4 ないし 13 のシクロアルキルアルキルオキシ基という場合、該シクロアルキルアルキルオキシ基とは上記炭素数 1 ~ 6 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルコキシ基の置換可能な部位が、上記炭素数 3 ~ 7 の環状のアルキル基で置換された基をいい、具体的には例えば、シクロプロピルメトキシ基、シクロブチルメトキシ基、シクロペンチルメトキシ基、シクロヘキシルメトキシ基、シクロヘプチルメトキシ基、1-シクロプロピルエトキシ基、2-シクロプロピルエトキシ基、1-シクロプロピル-*n*-プロポキシ基、2-シクロプロピル-*n*-プロポキシ基、3-シクロプロピル-*n*-プロポキシ基、シクロプロピル-*i*-プロポキシ基、シクロプロピル-*n*-ブトキシ基、シクロプロピル-*i*-ブトキシ基、シクロプロピル-*sec*-ブトキシ基、シクロプロピル-*t*-ブトキシ基、シクロプロピル-*n*-ペンチルオキシ基、シクロプロピル-*i*-ペンチルオキシ基、シクロプロピル-*sec*-ペンチルオキシ基、シクロプロピル-*t*-ペンチルオキシ基、シクロプロピル-ネオペンチルオキシ基であり、より好まし

くはシクロプロピル-メトキシ基、シクロプロピル-エトキシ基、シクロプロピル-*n*-プロポキシ基、シクロプロピル-*i*-プロポキシ基、シクロプロピル-*n*-ブトキシ基、シクロプロピル-*i*-ブトキシ基、シクロプロピル-*sec*-ブトキシ基、シクロプロピル-*tert*-ブトキシ基、シクロプロピル-*n*-ペンチルオキシ基、シクロプロピル-*i*-ペンチルオキシ基、シクロプロピル-*sec*-ペンチルオキシ基、シクロプロピル-*tert*-ペンチルオキシ基、シクロプロピル-ネオペンチルオキシ基であり、もっとも好ましくはシクロプロピル-メトキシ基、シクロプロピル-エトキシ基、シクロプロピル-*n*-プロポキシ基、シクロプロピル-*i*-プロポキシ基などが挙げられる。

ここで、ヘテロ原子とは、具体的には酸素原子、硫黄原子、窒素原子、リン、砒素、アンチモン、ケイ素、ゲルマニウム、スズ、鉛、ホウ素、水銀などが挙げられ、好ましくは酸素原子、硫黄原子、窒素原子、リンであり、より好ましくは酸素原子、硫黄原子、窒素原子である。

以下本明細書中において、「ヘテロ原子を有していてもよい」におけるヘテロ原子とは、上記定義を意味する。

Y および環 Z が、1 以上のヘテロ原子を有していてもよい 5-14 員芳香族基という場合、該芳香族基とは、該芳香族炭化水素基とは上記炭素数 6 ないし 12 のアリール基または上記炭素数 6 ないし 12 のアリール基において、置換可能な部分が上記炭素数 1 ないし 6 の脂肪族炭化水素基で置換された基をいい、具体的には例えば、フェニル基、*o*-トリル基、*m*-トリル基、*p*-トリル基、2,3-キシリル基、2,4-キシリル基、2,5-キシリル基、メシチル基、シメニル基、*o*-クメニル基、*m*-クメニル基、*p*-クメニル基、ベンジル基、フェネチル基、 $\alpha$ -メチルベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基、ベンジリデン基、スチリル基、シンナミル基、シンナミリデン基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、6-フェニルヘキシル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、1-ナフチルエチル基、2-ナフチルエチル基、*as*-インダセニル基、*s*-インダセニル基、アセナフチレニル基などが挙げられる。好ましくはフェニル基、*o*-トリル基、*m*-トリル基、*p*-トリル基、2,3-キシリル基、2,4-キシリル基、2,5-キシリル基、メシチル基、シメニル基、*o*-クメニル基、*m*-クメニル基、*p*-クメニル基、

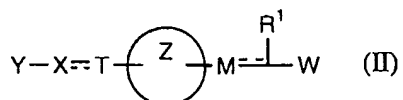
ベンジル基、フェネチル基、 $\alpha$ -メチルベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基、ベンジリデン基、スチリル基、シンナミル基、シンナミリデン基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、6-フェニルヘキシル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、1-ナフチルエチル基、2-ナフチルエチル基、as-インダセニル基、s-インダセニル基、アセナフチレニル基であり、より好ましくはフェニル基、o-トリル基、m-トリル基、p-トリル基、2,3-キシリル基、2,4-キシリル基、2,5-キシリル基、メシチル基、シメニル基、o-クメニル基、m-クメニル基、p-クメニル基、ベンジル基、フェネチル基、 $\alpha$ -メチルベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基、ベンジリデン基、スチリル基、シンナミル基、シンナミリデン基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、6-フェニルヘキシル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基であり、さらに好ましくはフェニル基、o-トリル基、m-トリル基、p-トリル基、2,3-キシリル基、2,4-キシリル基、2,5-キシリル基、メシチル基、シメニル基、o-クメニル基、m-クメニル基、p-クメニル基、ベンジル基、フェネチル基、 $\alpha$ -メチルベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基、ベンジリデン基、スチリル基、シンナミル基、シンナミリデン基であり、さらに好ましくはフェニル基、o-トリル基、m-トリル基、p-トリル基、2,3-キシリル基、2,4-キシリル基、2,5-キシリル基、メシチル基、シメニル基、o-クメニル基、m-クメニル基、p-クメニル基、ベンジル基、フェネチル基であり、もっとも好ましくはフェニル基、o-トリル基、m-トリル基、p-トリル基、2,3-キシリル基、2,4-キシリル基、2,5-キシリル基、ベンジル基である。従って、ヘテロ原子を有する芳香環基とは、具体的には例えば、フリル基、チエニル基、ピロリル基、ピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリル基、キナゾリル基、キノキサリル基、インドリル基、インダゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、フラザニル基、ピリダジニル基、ピリミジル基、ピラジル基等が挙げられる。

環 7 は環の一部が飽和されていてもよい 5-14 員芳香族基という場合、該芳香族基とは、2 ないし 3 個の環が縮合した 9 ないし 14 員の芳香族基のうち 1 ないし 2 個

の環が芳香族でないものをいい、具体的には例えば、ジヒドロベンゾフラニル基、フタラニル基、クロマニル基、クロマノニル基、イソクロマニル基、テトラヒドロナフタレニル基、ジヒドロベンゾチオフェニル基、インドリニル基、イサチニル基、インダニル基、インダノニル基、テトラノニル基、クマリニル基、ナフトキノニル基およびアントラキノニル基であり、好ましくはジヒドロベンゾフラニル基、フタラニル基、クロマニル基、クロマノニル基、テトラヒドロナフタレニル基およびインダニル基であり、更に好ましくはジヒドロベンゾフラニル基およびクロマニル基である。

Yは炭素数3ないし7の脂環式炭化水素という場合、該脂環式炭化水素基とは炭素数3~7の環状の脂肪族炭化水素基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘプテニル基などが挙げられる。好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘプテニル基であり、より好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基であり、さらに好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基であり、もっとも好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基である。従ってヘテロ原子を有する脂環式炭化水素基とは、具体的には例えば、ピロリニル基、ピロリジニル基、イミダゾリニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリニル基、ピラゾリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、ジヒドロフラニル基、テトラヒドロフラニル基であり、好ましくはジヒドロフラニル基、テトラヒドロフラニル基である。

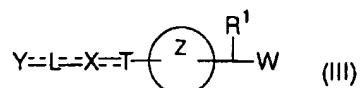
Ⅰが単結合を示す場合は、基Ⅹと基Ⅺが単結合で結合した以下の一般式



〔式中の記号は前記定義に同じである。〕で表されるカルボン酸誘導体、その塩も

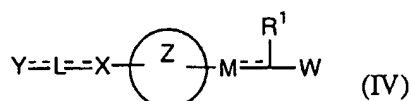
しくはそのエステルまたはそれらの水和物を示すものとする。

M が単結合を示す場合は、以下の一般式



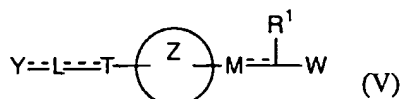
〔式中の記号は前記定義に同じである。〕で表されるカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物を示すものとする。

T が単結合を示す場合は、以下の一般式



〔式中の記号は前記定義に同じである。〕で表されるカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物を示すものとする。

X が単結合を示す場合は、以下の一般式



〔式中の記号は前記定義に同じである。〕で表されるカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物を示すものとする。

L、T および M が 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 1 ないし 6 のアルキレン基を示す場合、該アルキレン基とは上記炭素数 1 ないし 6 のアルキル基からさらに水素原子を 1 個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には例えば、メチレン基、エチレン基、メチルエチレン基、プロピレン基、エチルエチレン基、1, 1-ジメチルエチレン基、1, 2-ジメチルエチレン基、トリメチレン基、1-メチルトリメチレン基、1-エチルトリメチレン基、2-メチルトリメチレン基、1, 1-ジメチルトリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基などが挙げられる。好ましくはメチレン基、エチレン基、メチルエチレン基、プロピレン基、エチルエチレン基、1, 1-ジメチルエチレン基、1, 2-ジメチルエチレン基、トリメチレン基、1-メチルトリメチレン基、1-エチルトリメチレン基、2-メチルトリメチレン基、1, 1-ジメチルトリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基であり、より好ましくはメチレン基、エチレン基、メチルエチレン基、

プロピレン基、エチルエチレン基、1,1-ジメチルエチレン基、1,2-ジメチルエチレン基、トリメチレン基、1-メチルトリメチレン基、1-エチルトリメチレン基、2-メチルトリメチレン基、1,1-ジメチルトリメチレン基であり、さらに好ましくはメチレン基、エチレン基、メチルエチレン基、プロピレン基、エチルエチレン基、1,1-ジメチルエチレン基、1,2-ジメチルエチレン基、トリメチレン基であり、もっとも好ましくはメチレン基、エチレン基、メチルエチレン基、プロピレン基である。

同様にしてTが1以上の置換基を有していてもよい炭素数1ないし3のアルキレン基を示す場合、該アルキレン基とは上記炭素数1ないし3のアルキル基からさらに水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には上記で示した炭素数1ないし3のアルキレン基が挙げられる。好ましくはメチレン基、エチレン基、プロピレン基であり、さらに好ましくはメチレン基、エチレン基であり、もっとも好ましくはメチレン基である。

L、TおよびMが1以上の置換基を有していてもよい炭素数2ないし6のアルケニレン基を示す場合、該アルケニレン基とは上記炭素数2ないし6のアルケニル基からさらに水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には例えば、ビニレン基、プロペニレン基、ブテニレン基、ペンテニレン基、ヘキセニレン基などが挙げられる。好ましくはビニレン基、プロペニレン基、ブテニレン基、ペンテニレン基であり、より好ましくはビニレン基、プロペニレン基、ブテニレン基であり、さらに好ましくはビニレン基、プロペニレン基であり、最も好ましくはビニレン基である。

LおよびTが1以上の置換基を有していてもよい炭素数2ないし6のアルキニレン基を示す場合、該アルキニレン基とは上記炭素数2ないし6のアルキニル基からさらに水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には例えば、エチニレン基、プロピニレン基、ブチニレン基、ペンチニレン基、ヘキシニレン基などが挙げられる。好ましくはエチニレン基、プロピニレン基、ブチニレン基、ペンチニレン基であり、より好ましくはエチニレン基、プロピニレン基、ブチニレン基であり、さらに好ましくはブチニレン基、プロピニレン基であり、最も好ましくはプロピニレン基である。



同様にしてMが1以上の置換基を有していてもよい炭素数2ないし6のアルキニレン基を示す場合、該アルキニレン基とは上記炭素数2ないし6のアルキニル基からさらに水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には上記で示した炭素数2ないし6のアルキニレン基が挙げられる。好ましくはエチニレン基、プロピニレン基であり、さらに好ましくはエチニレン基である。

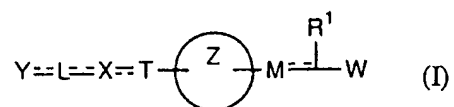
$R^{XI}$ 、 $R^{XI0}$ 、 $R^{XI1}$ および $R^{XI2}$ が1以上の置換基を有していてもよい炭素数2ないし7の脂肪族アシル基を示す場合、該脂肪族アシル基とは上記炭素数1ないし6のアルキル基、上記炭素数2ないし6のアルケニル基または上記炭素数2ないし6のアルキニル基において、その末端にカルボニル基が結合したものが相当し、具体的には例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、オクタノイル基、アクリロイル基、メタクリロイル基、クロトニル基などの基が挙げられる。好ましくはアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、オクタノイル基、アクリロイル基、メタクリロイル基、クロトニル基であり、より好ましくはアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、オクタノイル基であり、さらに好ましくはアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基であり、もっとも好ましくはアセチル基、プロピオニル基である。

$R^{XI}$ 、 $R^{XI0}$ 、 $R^{XI1}$ および $R^{XI2}$ が1以上の置換基を有していてもよい炭素数7ないし19の芳香族アシル基を示す場合、該芳香族アシル基とは上記炭素数5ないし12のアリール基において、その末端にカルボニル基または上記炭素数2ないし7の脂肪族アシル基からさらに水素原子を1個除いて誘導される基が結合したものが相当し、具体的には例えばベンゾイル基、o-トルオイル基、m-トルオイル基、p-トルオイル基、シンナモイル基、1-ナフトイル基、2-ナフトイル基などが挙げられる。好ましくはベンゾイル基、o-トルオイル基、m-トルオイル基、p-トルオイル基、シンナモイル基、1-ナフトイル基、2-ナフトイル基であり、より好ましくはベンゾイル基、o-トルオイル基、m-トルオイル基、p-トルオイル基、シンナモイル基であり、さら

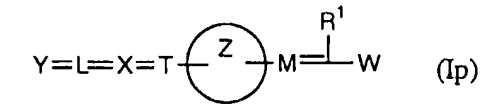
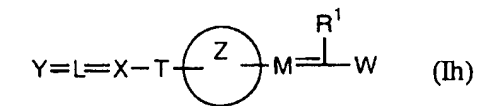
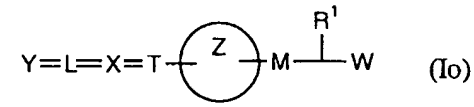
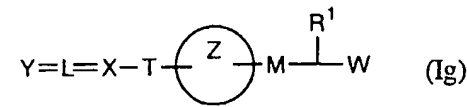
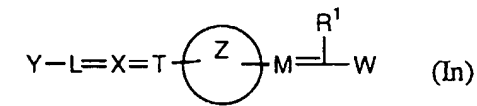
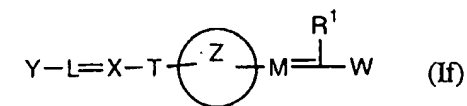
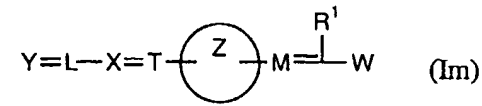
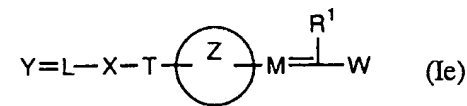
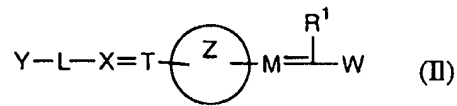
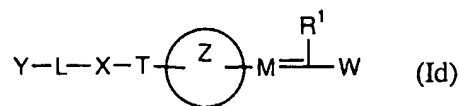
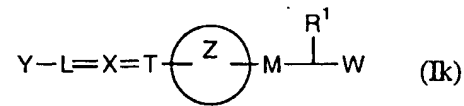
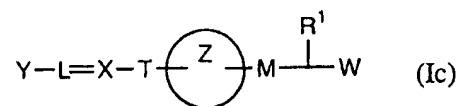
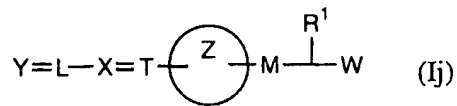
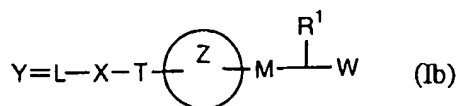
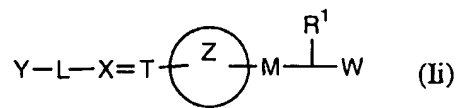
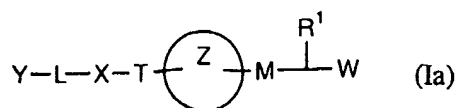
に好ましくはベンゾイル基、シナモイル基であり、もっとも好ましくはベンゾイル基である。

— — —

は、単結合または二重結合を示す。従って、以下の一般式 (I)



〔式中の記号は前記定義に同じである。〕で表される本発明化合物は、以下の各一般式

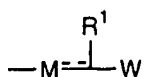


〔式中の記号は前記定義に同じである。〕で表されるカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物を包含する。

一般式

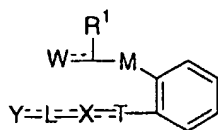


（ここで式中の記号は前記定義に同じ基を示す）で示される基と、一般式



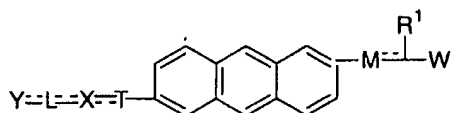
(ここで式中の記号は前記定義に同じ基を示す)で示される基は、環  $Z$  上で 2 ないし 8 個の原子を介して互いに結合するものとする。以上のような記載がある場合、環  $Z$  上で 2 ないし 8 個の原子を介して互いに結合するとは以下のようなになる。

例えば環  $Z$  がベンゼンで 2 個の原子を介する場合は、一般式

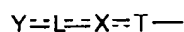


(ここで式中の記号は前記定義に同じ基を示す)であり、

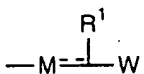
環  $Z$  がアントラセン 8 個の原子を介する場合は、一般式



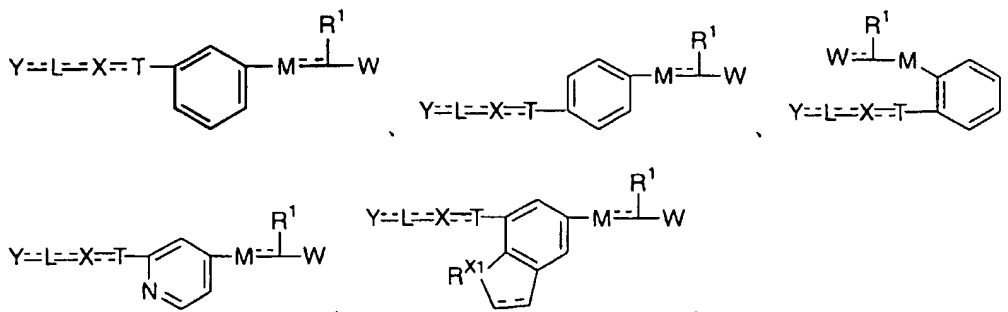
(ここで式中の記号は前記定義に同じ基を示す)である。従って環  $Z$  によって定義されるものと

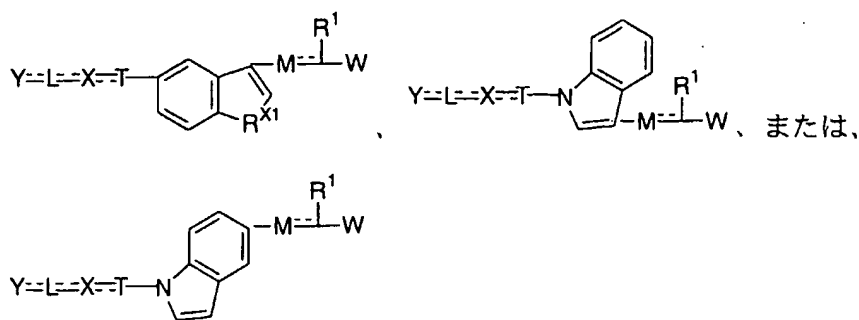


(ここで式中の記号は前記定義に同じ基を示す)で示される基と、一般式

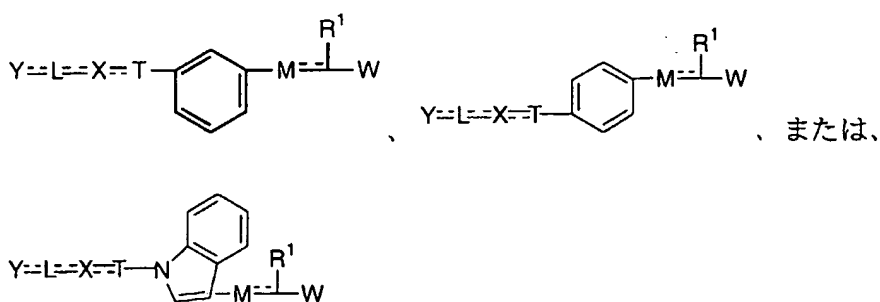


(ここで式中の記号は前記定義に同じ基を示す)で示される基はどの位置で結合していてもよいが、好ましくは一般式





(ここで式中の記号は前記定義に同じ基を示し、芳香族基は更に 1 ないし 4 の置換基を有していてもよい) で表される化合物であり、更に好ましくは一般式



(ここで式中の記号は前記定義に同じ基を示し、芳香族基は更に 1 ないし 4 の置換基を有していてもよい) である。

本願発明において塩とは、種類は特に限定されないが具体的に挙げると、例えばフッ化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩などの無機酸の付加塩；酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、蔞酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、トリフルオロ酢酸塩などの有機カルボン酸の付加塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ヒドロキシメタンスルホン酸塩、ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、タウリン塩などの有機スルホン酸の付加塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、プロカイン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N' -ジベンジルエチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、トリス(ヒドロキシメチルアミノ)メタン塩、フェネチルベンジルアミン塩などのアミンの付加塩；ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属の付加塩；マグネ

シウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属の付加塩；アルギニン塩、リジン塩、セリン塩、グリシン塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などのアミノ酸の付加塩などを挙げることができる。好ましくは薬理学的に許容できる塩である。

薬理学的に許容できる塩としては、特に種類は限定されないがたとえば塩酸塩、硫酸塩、炭酸塩、重炭酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩などの無機酸の付加塩；酢酸塩、マレイン酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、トリフルオロ酢酸塩などの有機カルボン酸の付加塩；メタンスルホン酸塩、ヒドロキシメタンスルホン酸塩、ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、タウリン塩などの有機スルホン酸の付加塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、プロカイン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N' -ジベンジルエチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、トリス（ヒドロキシメチルアミノ）メタン塩、フェネチルベンジルアミン塩などのアミンの付加塩；ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属の付加塩；アルギニン塩、リジン塩、セリン塩、グリシン塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などのアミノ酸の付加塩などを挙げることができる。

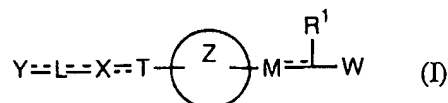
本発明においてエステルとは一般式 (I) における W のカルボキシル基のエステルを意味する。これは有機合成上通常用いられるものであれば特に限定されず、生理学上許容され、そして生理的条件下で加水分解されるエステル基を含むもので、具体的には例えば、炭素数 1 ないし 6 のアルキル基、炭素数 6 ないし 12 のアリール基、ベンジル基などの炭素数 7 ないし 20 のアラルキル基、炭素数 7 ないし 20 のヘテロアリールアルキル基、4-メトキシベンジル基、アルカノイルオキシアルキル基、例えばアセトキシメチル基、プロピオニルオキシメチル基またはピバロキシメチル基、アルコキシカルボニルオキシアルキル基、例えばメトキシカルボニルオキシメチル基、エトキシカルボニルオキシメチル基または 2-メトキシカルボニルオキシエチル基、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソ-4-イル) -メチル基などを挙げることができる。

本発明において、前記一般式 (I) を有するカルボン酸誘導体、その薬理学上許容される塩もしくはその薬理学上許容されるエステルが溶媒和物を形成する場合は、

それらもすべて本発明に含まれる。

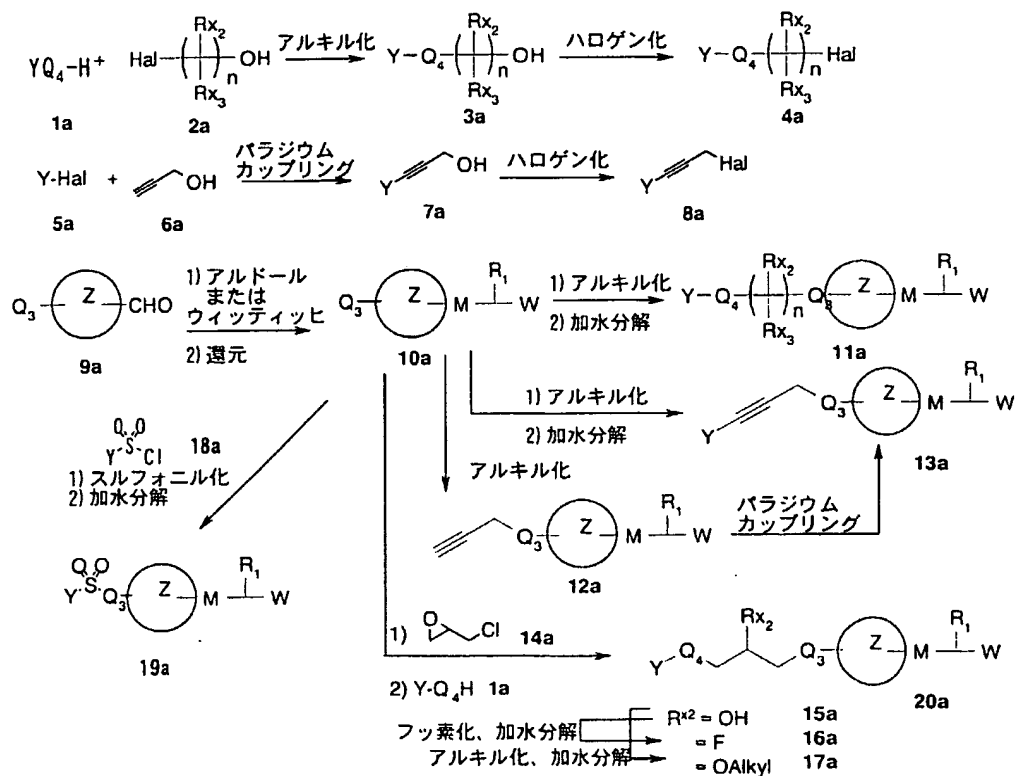
本発明の化合物の塩、水和物またはエステルは、薬理的に許容されるものが好ましい。

一般式 (I)



(式中、各記号は、前記定義に同じ基を示す。) で表される本発明化合物は定法により合成することができるが、例えば以下の方法で合成することができる。

一般製造例 A



式中、各記号は、前記定義に同じ基を、Hal はハロゲンを示す。

式 (3a) の化合物は、式 (1a) の化合物に式 (2a) の化合物を作用させて得られる。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ジメチルスルフォキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、水酸化リ

チウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基の存在下、0℃から150℃の温度で、反応させることができる。

式(4a)の化合物は、式(3a)の化合物をハロゲン化して得られる。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、オキシ塩化リン、チオニルクロリド、3塩化リン、3臭化リン等を作用させて得ることができる。反応温度としては、0℃から150℃の温度が用いられる。その他、トリフェニルフォスフィンと、四塩化炭素、四臭化炭素、N-ブロモスクシンイミドなどを、組み合わせる条件も用いることができる。

式(7a)の化合物は、式(5a)の化合物に式(6a)の化合物を作用させて得られる。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ジメチルスルフォキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、0.0001から、0.5モル当量のハロゲン化銅、0.0001から、0.5モル当量のテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム、ジクロロビストリフェニルフォスフィンパラジウム等のパラジウム触媒、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ブチルアミン、トリブチルアミン等の有機塩基の存在下0℃から150℃の温度で、反応させることができる。

式(8a)の化合物は、式(7a)の化合物をハロゲン化させて得られる。

反応条件としては、製造例Aの式(4a)の製造例に準ずる。

式(10a)の化合物は、式(9a)の化合物に脂肪酸エステル類、アルコキシ酢酸エステル類(これらのアルキル、アルコキシ基が、一般式の $R^1$ に、エステル基が、一般式の $W$ に相当する)等をアルドール反応させたり、アルキルフォスホン酸エステル類、アルコキシフォスホン酸エステル類(これらのアルキル、アルコキシ基が、一般式の $R^1$ に、エステル基が、一般式の $W$ に相当する)等を、ウィッティッヒ-ホーナーエモンズ反応等を行なった後に、生成したアルコールや、2重結合を還元することにより得られる。



アルドール反応や、ウィッティッヒ-ホーナーエモンズ反応の反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ジメチルスルフォキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド等の塩基の存在下、0℃から150℃の温度で、反応させることができる。

還元反応等の条件としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ジメチルスルフォキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、パラジウム炭素、酸化白金、ラーネーニッケル等の金属触媒の存在下、水素雰囲気下、0℃から150℃の温度で、反応させることができる。また、場合によってはアルドール付加体のアルコール基をアシル化またはスルフォニル化してから還元する事ができる。

式(11a)の化合物は、式(10a)の化合物と式(4a)や、式(8a)の化合物をアルキル化させた後、分子内のエステルを加水分解する事により得られる。

アルキル化反応の条件としては、製造例Aの式(4a)の製造例に準ずる。

加水分解反応の条件としては、特に制限される物ではないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ジメチルスルフォキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムの水溶液等を、0℃から150℃の温度で作用させることにより得られる。

式(13a)の化合物は、式(10a)の化合物と式(8a)の化合物をアルキル化させた後、分子内のエステルを加水分解するか、式(10a)の化合物とプロパルギルブロミドを反応させた後、パラジウムカップリングを行った後、分子内のエステルを加水分解する事により得られる。

アルキル化反応及び、加水分解反応の条件としては、製造例Aの式(11a)の製造

例に準ずる。

パラジウムカップリングの反応条件については、製造例 A の式 (7a) の製造例に準ずる。

式 (15a) の化合物は、式 (10a) の化合物に式 (14a) の化合物をアルキル化した後、式 (1a) の化合物を作用させる事により得られる。

式 (14a) のアルキル化の反応条件については、製造例 A の式 (3a) の製造例に準ずる。

式 (1a) を作用させる反応条件については、特に制限される物ではないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ジメチルスルフォキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、0.0001-1.0 モル当量の炭酸カリウム、トリエチルアミン、セシウムフルオリド等の触媒の存在下、0℃から 150℃の温度で反応させることにより得られる。

式 (16a) の化合物は、式 (15a) の化合物をフッ素化した後、分子内のエステルを加水分解する事により得られる。

フッ素化の反応条件については、特に制限される物ではないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒中、0℃から 150℃の温度でジエチルアミノスルファートリフルオリド等の試薬を反応させることにより得られる。

加水分解反応の条件としては、製造例 A の式 (11a) の製造例に準ずる。

式 (17a) の化合物は、式 (15a) の化合物をハロゲン化アルキルを用いてアルキル化した後、分子内のエステルを加水分解する事により得られる。

反応条件としては、製造例 A の式 (3a) の製造例に準ずる。

式 (19a) の化合物は、式 (10a) の化合物をスルフォニルクロリドを用いてスルフォネートとした後、分子内のエステルを加水分解する事により得られる。

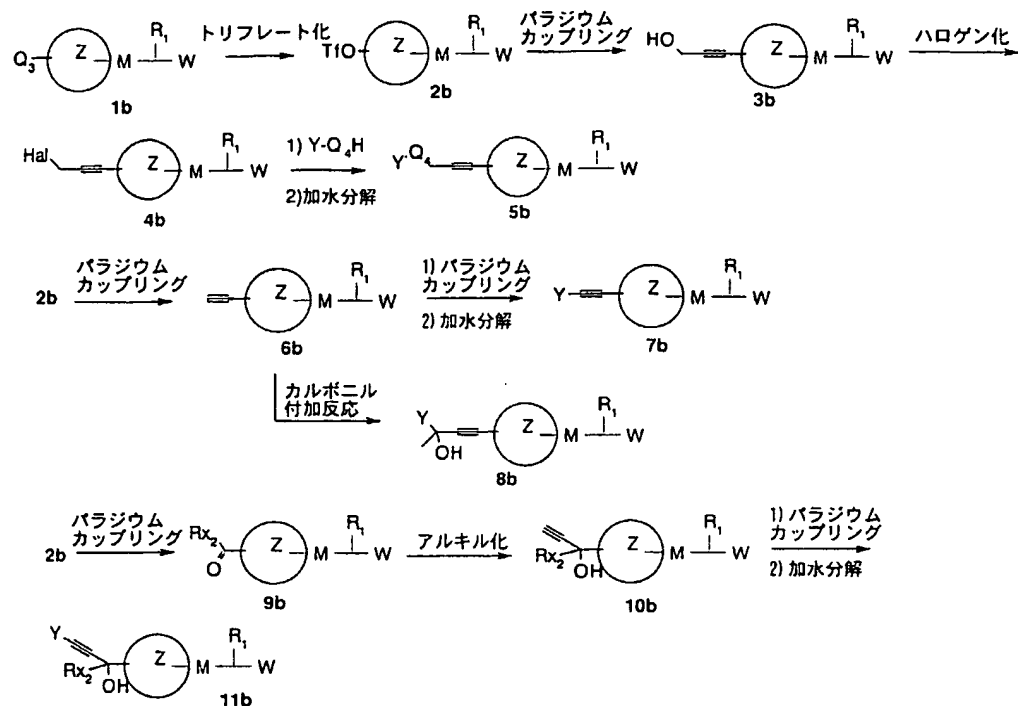
スルフォニル化の反応条件については、特に制限される物ではないが、ピリジン、ジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒中、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン等の有機塩基の存在下 0℃から 150℃の温度で、反応させることができる。

加水分解反応の条件としては、製造例 A の式 (11a) の製造例に準ずる。

式 (20a) の化合物は、式 (15a) の化合物を加水分解する事により得られる。

加水分解反応の条件としては、製造例 A の式 (11a) の製造例に準ずる。

#### 一般製造例 B



式中、各記号は、前記定義に同じ基を、Tf は、トリフルオロメタンスルフォニル基を示す。

式 (2b) の化合物は、式 (1b) の化合物をトリフルオロメタンスルフォニル化することにより得られる。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、ピリジン、ジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒中、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン等の有機塩基の存在下、N,N-ビストリフルオロメチルアニリン、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、トリフルオロメタンスルフォニルクロリド等を 0℃ から 150℃ の温度で、反応させることにより合成できる。

式 (3b) の化合物は、式 (2b) の化合物をパラジウムカップリングすることにより得られる。

反応条件としては、製造例 A の式 (7a) の製造例に準ずる。

式 (4b) の化合物は、式 (3b) の化合物をハロゲン化する事により得られる。

反応条件としては、製造例 A の式 (4a) の製造例に準ずる。

式 (5b) の化合物は、式 (4b) の化合物をアルキル化する事により得られる。

反応条件としては、製造例 A の式 (3a) の製造例に準ずる。

式 (6b) の化合物は、式 (2b) の化合物をパラジウムカップリングする事により得られる。

反応条件としては、製造例 A の式 (7a) の製造例に準ずる。

式 (7b) の化合物は、式 (6b) の化合物をパラジウムカップリングした後、分子内のエステルを加水分解する事により得られる。

パラジウムカップリング、加水分解の反応条件としては、それぞれ製造例 A の式 (7a) の製造例、製造例 A の式 (11a) の製造例に準ずる。

式 (8b) の化合物は、式 (6b) の化合物にケトン、アルデヒドなどのカルボニル化合物を作用させることにより得られる。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド等の塩基の存在下、0℃から室温の温度で、反応させることができる。

式 (9b) の化合物は、式 (2b) の化合物をパラジウムカップリングを行うことにより得られる。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、トルエン等の溶媒中、0.0001 から、0.5 モル当量のテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム、ジクロロビストリフェニルフォスフィンパラジウム等のパラジウム触媒、塩化リチウムの存在下、1,1-エトキシビニルトリブチルスズ、ブチルビニルエーテル等を 0℃から 150℃の温度で、反応させることにより合成できる。

式 (10b) の化合物は、式 (9b) の化合物にアセチレンを付加させることにより得られる。

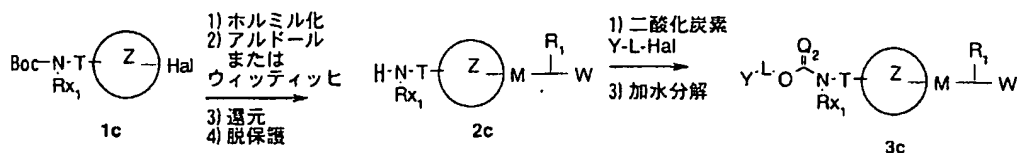
反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えばジオキサン、テトラヒ

ドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、ブチルリチウム、メチルリチウム、エチルマグネシウムハライド、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド等の塩基、ポロントリフルオリドエーテルコンプレックス等のルイス酸の存在下、0℃から室温の温度で、反応させることができる。

式(11b)の化合物は、式(10b)の化合物にパラジウムカップリング後、加水分解することにより得られる。

反応条件としては、製造例Bの式(7b)の製造例に準ずる。

#### 一般製造例C



式中、各記号は、前記定義に同じ基を、Bocは第三ブトキシカルボニル基を、Halはハロゲンを示す。

式(2c)の化合物は、式(1c)の化合物をホルミル化し、アルドール反応、もしくは、ウィッティッヒ-ホーナーエモンズ反応を行い、還元、脱保護して得られる。

ホルミル化の反応条件としては、特に制限される物ではないが、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、ブチルリチウムを作用させた後、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド等を-78℃から0℃反応させて得ることができる。

アルドール反応、またはウィッティッヒ-ホーナーエモンズ反応の反応条件については、製造例Aの式(10a)の製造例に準ずる。

還元反応の反応条件については、製造例Aの式(10a)の製造例に準ずる。

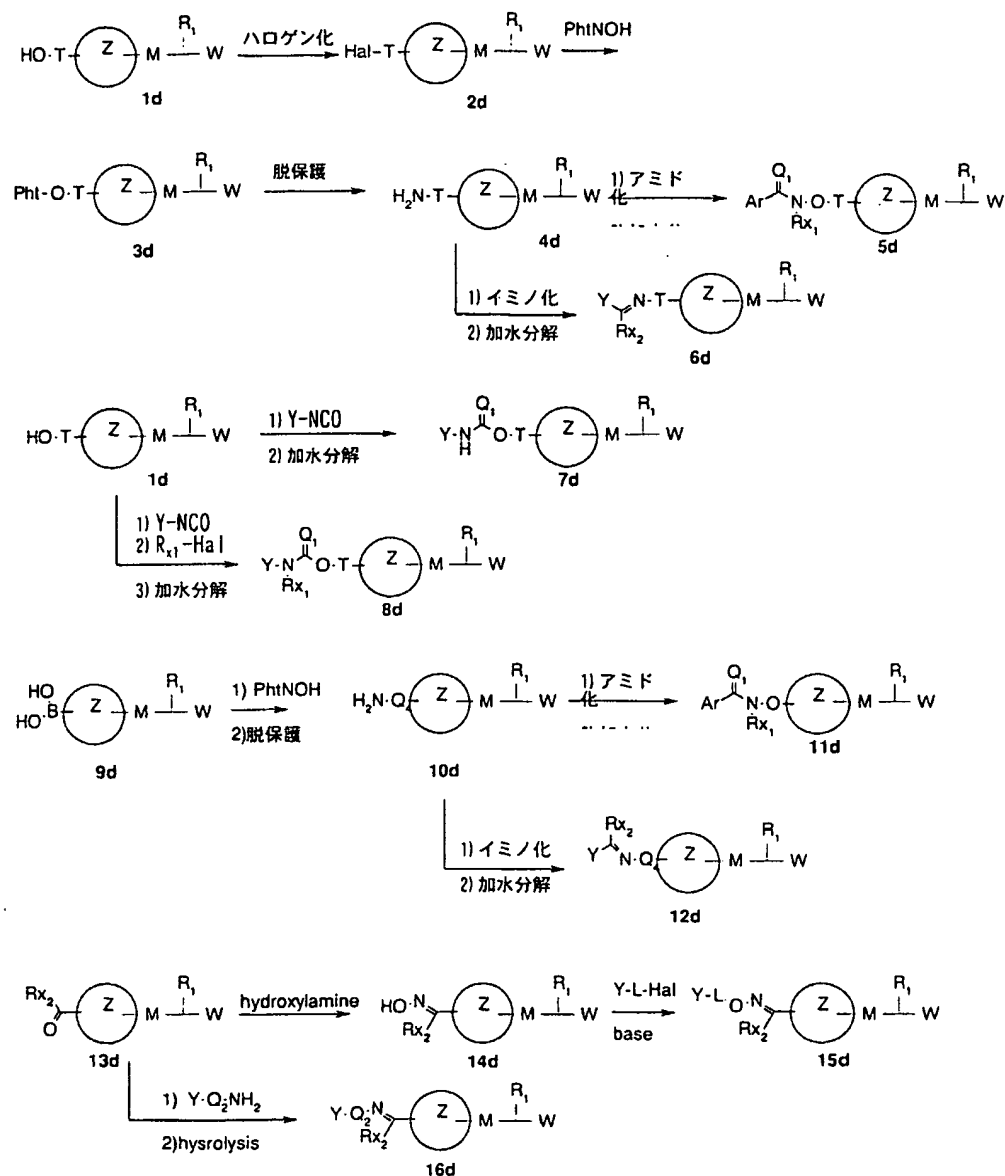
脱保護反応の反応条件については、特に制限される物ではないが、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の有機溶媒中、塩化水素、トリフルオロ酢酸等の酸を0℃から150℃で作用させて得られる。

式(3c)の化合物は、式(2c)の化合物に二酸化炭素とY-L-Halを作用させ、カーバメートを形成し、分子内のエステルを加水分解して得られる。

カーバメートを合成する反応条件としては、特に制限される物ではないが、文献 (*J. Org. Chem.* 2000, 66, 1035.) に従って行った。

加水分解反応の反応条件については、製造例 A の式 (11a) の製造例に準ずる。

一般製造例 D



式中、各記号は、前記定義に同じ基を、Hal はハロゲンを、PhINOH は、N-ヒドロキシフタルイミドを、 $\text{-NCO}$  は、イソシアネート基を示す。

式 (2d) の化合物は、式 (1d) の化合物をハロゲン化して得られる。

反応条件については、製造例 A の式 (4a) の製造例に準ずる。

式 (3d) の化合物は、式 (2d) の化合物に N-ヒドロキシフタルイミドを作用させて得られる。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ジメチルスルフォキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン等の塩基の存在下、0℃から 150℃の温度で、反応させることができる。

式 (4d) の化合物は、式 (3d) の化合物のフタルイミド基を脱保護する事により得られる。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ジメチルスルフォキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、ヒドラジン、N-メチルヒドラジン等を、0℃から 150℃の温度で、反応させることができる。

式 (5d) の化合物は、式 (4d) の化合物をアミド化し、分子内のエステルを加水分解する事により、得られる。

アミド化の反応条件としては、特に制限される物ではないが、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒中、ジフェニルリン酸アジド、ジエチルリン酸シアニド、ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の塩基の存在下で、0℃から 150℃の温度で、適当なカルボン酸を作用させて得られる。

加水分解反応の反応条件については、製造例 A の式 (11a) の製造例に準ずる。

式 (6d) の化合物は、式 (4d) の化合物をイミノ化し、加水分解する事により得られる。

イミノ化の反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ジメチルスルフォキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、0℃から150℃の温度で、適当なケトン、アルデヒド等のカルボニル化合物を作用させて合成できる。酢酸、トリフルオロ酢酸、塩化水素等の酸を存在させても良い。

加水分解反応の反応条件については、製造例Aの式(11a)の製造例に準ずる。

式(7d)の化合物は、式(1d)の化合物にY-NCOを作用させ、カーバメートを形成し、分子内のエステルを加水分解して得られる。

カーバメートを合成する反応条件としては、特に制限される物ではないが、テトラヒドロフラン、トルエン、エーテル、ジオキサン等の有機溶媒中、ピリジン、トリエチルアミン等の有機塩基を0℃から150℃で作用させて得られる。

加水分解反応の反応条件については、製造例Aの式(11a)の製造例に準ずる。

式(8d)の化合物は、式(1d)の化合物にY-NCOを作用させ、カーバメートを形成させた後、 $R_{x1}-Hal$ を作用させアルキル化し、分子内のエステルを加水分解して得られる。

カーバメートを合成する反応条件については、製造例Dの式(7d)の製造例に準ずる。

アルキル化反応の条件としては、製造例Aの式(4a)の製造例に準ずる。

加水分解反応の反応条件については、製造例Aの式(11a)の製造例に準ずる。

式(10d)の化合物は、式(9d)の化合物に、N-ヒドロキシフタルイミドを作用させ、フタルイミド基を脱保護することにより、得られる。

ヒドロキシフタルイミド化の反応は、文献 (*Org. Lett.* 2001, 3, 139)に従って合成できる。

加水分解反応の反応条件については、製造例Dの式(4d)の製造例に準ずる。

式(11d)の化合物は、式(10d)の化合物をアミド化し、分子内のエステルを加水分解する事により、得られる。

反応条件については、製造例Dの式(5d)の製造例に準ずる。

式(12d)の化合物は、式(10d)の化合物をイミノ化し、加水分解する事により得ら



れる。

反応条件については、製造例 D の式 (6d) の製造例に準ずる。

式 (14d) の化合物は、式 (13d) の化合物をイミノ化して得られる。

反応条件については、製造例 D の式 (6d) の製造例に準ずる。

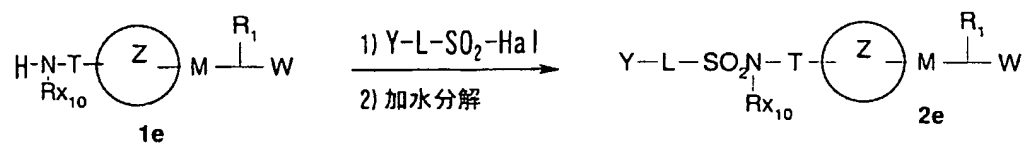
式 (15d) の化合物は、式 (14d) の化合物を Y-L-Hal でアルキル化して得られる。

反応条件については、製造例 A の式 (3a) の製造例に準ずる。

式 (16d) の化合物は、式 (13d) の化合物を Y-Q<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> イミノ化し、加水分解する事により得られる。

反応条件については、製造例 D の式 (6d) の製造例に準ずる。

#### 一般製造例 E



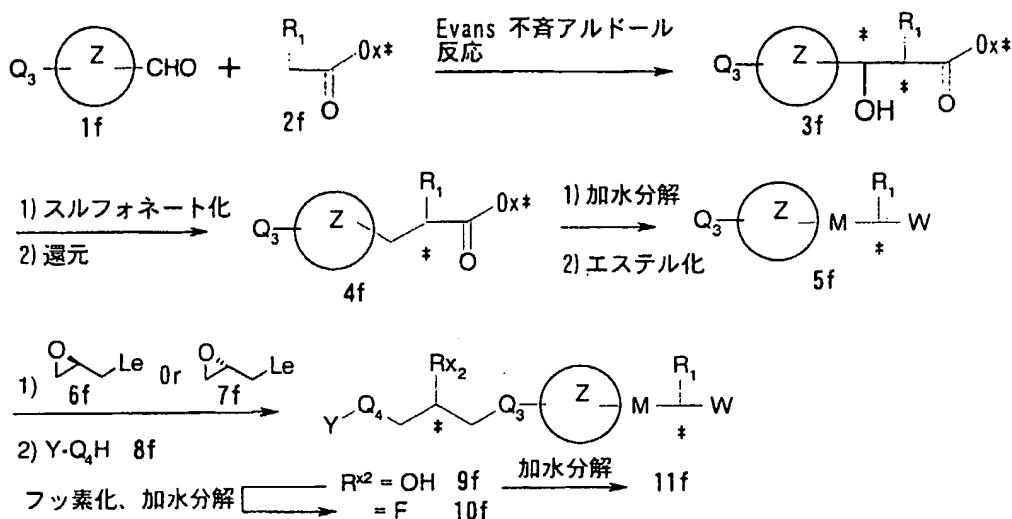
式中、各記号は、前記定義に同じ基を、Hal はハロゲンを示す。

式 (2e) の化合物は、式 (1e) の化合物に Y-L-SO<sub>2</sub>-Hal を作用させ、スルホンアミド化し、分子内のエステルを加水分解して得られる。

スルホンアミドを合成する反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム等の有機溶媒中、ピリジン、トリエチルアミン等の有機塩基を 0℃ から 150℃ で作用させて得られる。

加水分解反応の反応条件については、製造例 A の式 (11a) の製造例に準ずる。

#### 一般製造例 F



式中、各記号は、前期定義に同じ基を、Ox\*は Evans アルドール不斉補助基（キラルオキサゾリジノン）を、Le はハロゲン、スルフォネート等の脱利基を、記号\*は、不斉炭素を示す。

式(3f)の化合物は、式(1f)の化合物に式(2f)の化合物を Evans の不斉アルドールの条件で、作用させて得られる。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えばジクロロメタン、クロロフォルム、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、0℃から150℃の温度で、反応させることができる。

式(4f)の化合物は、式(3f)の化合物をスルフォニル化した後に、生成したスルフォネート基を還元して得られる。

スルフォニル化の反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えばジクロロメタン、クロロフォルム、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、ピリジン等の溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン等の塩基の存在下、メタンスルフォニルクロリド、トシルクロリド、4-ニトロベンゼンスルフォニルクロリド等を、0℃から150℃の温度で、反応させて得ることができる。

還元反応等の条件としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ジ

メチルスルフォキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等の金属触媒の存在下、水素雰囲気下、0℃から150℃の温度で、反応させることができる。また、ナトリウムアセテート、カリウムアセテート、ピリジン等の塩基を存在させてもよい。

式(5f)の化合物は、式(4f)の化合物を加水分解した後に、生成したカルボキシル基をエステル化することにより得られる。

加水分解反応の条件としては、特に制限される物ではないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ジメチルスルフォキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、過酸化水素水の存在下、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムの水溶液等を、0℃から150℃の温度で作用させることにより得られる。

エステル化の反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ジメチルスルフォキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド等の塩基の存在下、イオドメタン、イオドエタン、イオドプロパン、ベンジルブロミド等のアルキルハライドを、0℃から150℃の温度で、反応させて得ることができる。

式(9f)の化合物は、式(5f)の化合物に、式(6f)または、式(7f)等のエポキシ含有のアルキル化剤を反応させた後に、生成したエポキシ基を(8f)等のフェノールを用いて開環することにより得られる。

式(6f)または、式(7f)等のアルキル化の反応条件については、特に制限される物ではないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ジメチルスルフォキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒド

ロフラン、トルエン等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、フッ化セシウム等の塩基の存在下、0℃から150℃の温度で、反応させて得ることができる。

式(8a)を作用させる反応条件については、特に制限される物ではないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ジメチルスルフォキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、0.0001-1.0 モル当量の炭酸カリウム、トリエチルアミン、セシウムフルオリド等の触媒の存在下、0℃から150℃の温度で反応させることにより得られる。

式(10f)の化合物は、式(9f)の化合物をフッ素化した後、分子内のエステルを加水分解する事により得られる。

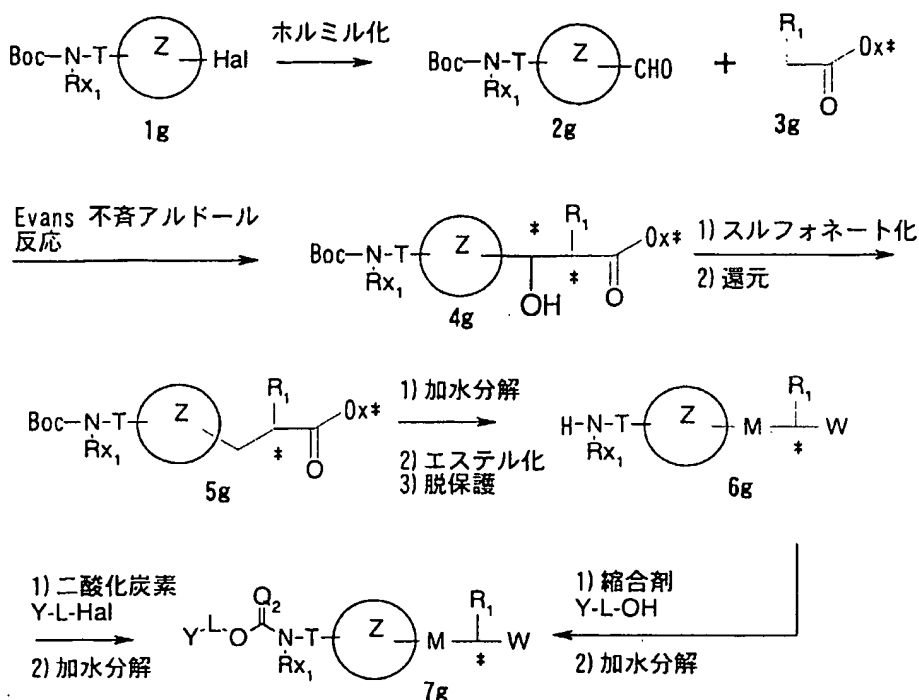
フッ素化の反応条件については、特に制限される物ではないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒中、0℃から150℃の温度でジエチルアミノスルファートリフルオリド等の試薬を反応させることにより得られる。

加水分解反応の条件としては、特に制限される物ではないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ジメチルスルフォキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、過酸化水素水の存在下、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムの水溶液等を、0℃から150℃の温度で作用させることにより得られる。

式(11f)の化合物は、式(9f)の化合物のエステルを加水分解する事により得られる。

加水分解反応の条件としては、特に制限される物ではないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ジメチルスルフォキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、過酸化水素水の存在下、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムの水溶液等を、0℃から150℃の温度で作用させることにより得られる。

## 一般製造例 G



式中Ox\*は、Evans アルドール不斉補助基（キラルオキサゾリジノン）を記す。

式中Leは、ハロゲン、スルフォネートなどの脱離基を記す。

式中、各記号は、前期定義に同じ基を、Ox\*は Evans アルドール不斉補助基（キラルオキサゾリジノン）を、Le はハロゲン、スルフォネート等の脱離基を、記号\*は、不斉炭素を示す。

式 (2g) の化合物は、式 (1g) の化合物をホルミル化させて得られる。

ホルミル化の反応条件としては、特に制限される物ではないが、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、ブチルリチウムを作用させた後、N,N-ジメチルホルムアミド、N-ホルミルモルフォリン等を-78℃から 0℃反応させて得ることができる。

式 (4g) の化合物は、式 (2g) の化合物に式 (3g) の化合物を Evans の不斉アルドールの条件で、作用させて得られる。

Evans の不斉アルドールの条件は、一般製造例 F の式 (3f) の化合物の製造例に準ずる。

式 (5g) の化合物は、式 (4g) の化合物をスルフォニル化した後に、生成したスルフォネート基を還元して得られる。

スルフォニル化の反応条件は、一般製造例 F の式 (4f) の製造例に準ずる。

還元反応の反応条件は、一般製造例 F の式 (4f) の製造例に準ずる。

式 (5f) の化合物は、式 (4f) の化合物を加水分解した後に、生成したカルボキシル基エステル化し、アミノ基を脱保護することにより得られる。

加水分解の反応条件としては、一般製造例 F の式 (5f) の製造例に準ずる。

エステル化の反応条件としては、一般製造例 F の式 (5f) の製造例に準ずる。

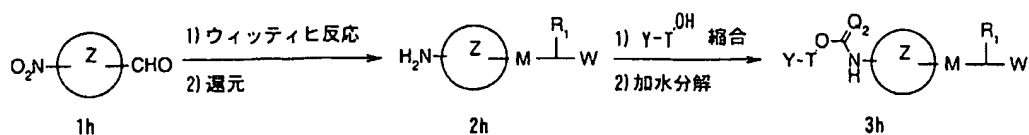
アミノ基の脱保護については、用いた保護基によって、方法は異なるが、例えば第三ブチルカルボニル基の場合は、無水塩化水素メタノール溶液、無水塩化水素エタノール溶液、無水塩化水素ジオキサン溶液、トリフルオロ酢酸、ギ酸等を用いて脱保護することができる。

式 (7g) の化合物は、式 (6g) の化合物に二酸化炭素と Y-L-Hal を作用させるか、または、式 (6g) の化合物にフォスゲン、ダイフォスゲン、トリフォスゲン等を反応させて、対応するイソシアネートとし、Y-L-OH 等のベンジルアルコールを作用させて、カーバメートを形成し、分子内のエステルを加水分解して得られる。

カーバメートを合成する反応条件としては、特に制限される物ではないが、文献 (*J. Org. Chem.* 2000, 66, 1035.) に従って行うか、またはジクロロメタン、クロロフォルム、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン等の塩基の存在下、フォスゲン、ダイフォスゲン、トリフォスゲン等を、0℃から 150℃の温度で、反応させた後、Y-L-OH 等のベンジルアルコールを、0℃から 150℃の温度で、作用させて得ることができる。あるいは、Y-L-OH に対して、ジクロロメタン、クロロフォルム、テトラヒドロフラン、トルエン、アセトニトリル等の溶媒中、カルボニルジイミダゾールを 0℃から 50℃の温度で反応させた後、式 (6g) の化合物を 0℃から 50℃の温度で反応させることによっても得られる。

加水分解反応の反応条件については、製造例 F の式 (10f) の製造例に準ずる。

一般製造例 H

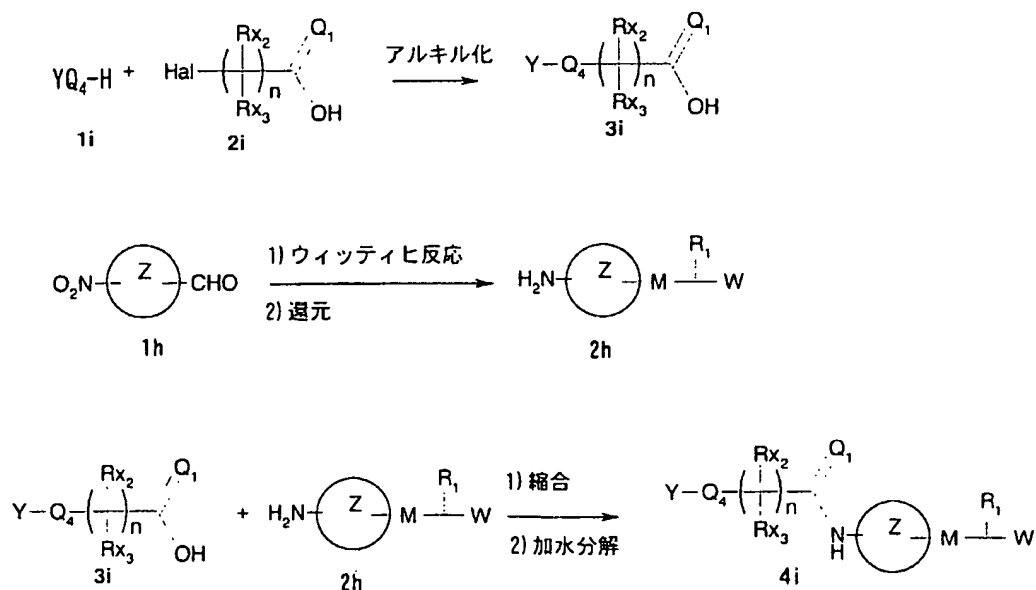


式(2h)の化合物は、式(1h)の化合物に対してウィッティヒ-ホーナーエモンズ反応を行い、さらに還元することにより得られる。ウィッティヒ-ホーナーエモンズ反応の反応条件については、製造例Aの式(10a)の製造例に準ずる。

還元反応の反応条件については、製造例Aの式(10a)の製造例に準ずる。

式(3h)の化合物は、式(2h)の化合物にジクロロメタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等の溶媒中、ピリジン、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン等の塩基の存在下ホスゲン、ジホスゲン、トリホスゲン、ジ-tert-ブチルジカルボネート等反応させることによりイソシアネートを発生させ、そこにY-T-OHを反応させることによりカルバメートとし、更にアルカリ加水分解することにより得られる。イソシアネートを発生させるときの反応温度としては0℃から50℃が用いられる。

#### 一般製造例I

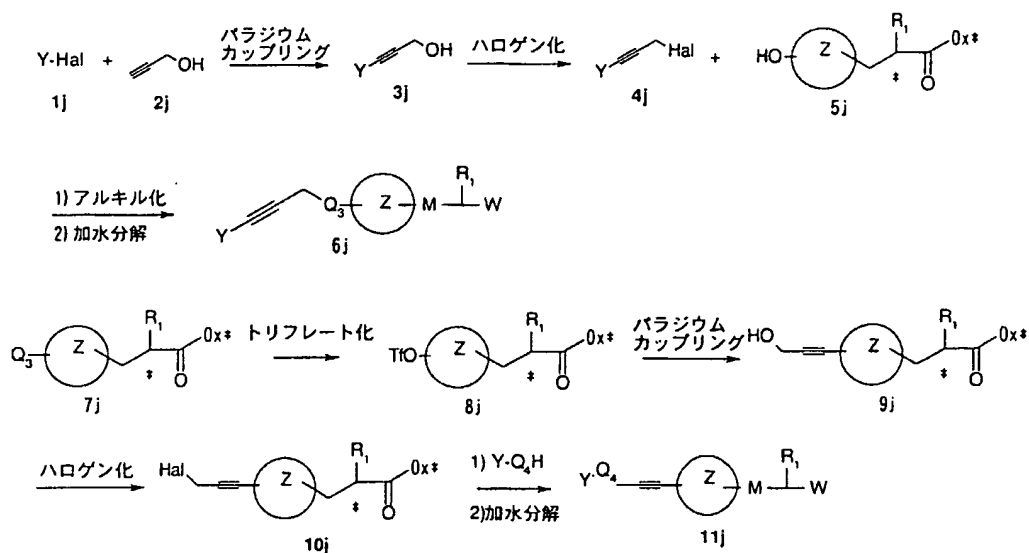


式(3i)の化合物は、式(1i)の化合物と式(2i)の化合物を反応させることにより得られる。反応条件としては特に制限されるものではないが、例えばテト

ラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジオキサンなどの溶媒中、式(1i)の化合物に炭酸カリウム、水素化ナトリウム、などの塩基を反応させ、更に式(2i)の化合物を反応させることにより得られる。反応温度としては、0℃から100℃が用いられる。

式(4i)の化合物は、式(3i)の化合物と式(2h)の化合物を反応させ、更に加水分解することにより得られる。反応条件としては特に制限されるものではないが、縮合反応は、例えばテトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン等の塩基、更に1,1-カルボニルジイミダゾール、ジエチルシアノホスホネート、カルボジイミド、などの縮合剤の存在下、式(3i)の化合物と式(2h)の化合物を反応させることができる。反応温度としては0℃から100℃が用いられる。加水分解反応の条件としては、製造例Aの式(11a)の製造例に準ずる。

#### 一般製造例J



式中、各記号は、前期定義に同じ基を、Ox\*はEvansアルドール不斉補助基(キラルオキサゾリジノン)を、Tfは、トリフルオロメタンスルfonyル基を、Halはハロゲン、スルフォネート等の脱利基を、記号\*は、不斉炭素を示す。

式(3j)の化合物は、式(1j)の化合物に式(2j)の化合物を作用させて得られる。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えばメタノール、エタノール



ル、プロパノール、ジメチルスルフォキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、0.0001 から、0.5 モル当量のハロゲン化銅、0.0001 から、0.5 モル当量のテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム、ジクロロビストリフェニルフォスフィンパラジウム等のパラジウム触媒、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ブチルアミン、トリブチルアミン等の有機塩基の存在下 0℃から 150℃の温度で、反応させることができる。

式 (4j) の化合物は、式 (3j) の化合物をハロゲン化させて得られる。

式 (6j) の化合物は、式 (4j) の化合物に式 (5j) の化合物を作用させた後、加水分解して得られる。

アルキル化反応の条件としては、製造例 A の式 (4a) の製造例に準ずる。

加水分解反応の条件としては、製造例 F の式 (5f) の製造例に準ずる。

式 (8j) の化合物は、式 (7j) の化合物をトリフルオロメタンスルフォニル化する事により得られる。

反応条件としては、製造例 B の式 (2b) の製造例に準ずる。

式 (9j) の化合物は、式 (8j) の化合物をパラジウムカップリングする事により得られる。

反応条件としては、製造例 A の式 (7a) の製造例に準ずる。

式 (10j) の化合物は、式 (9j) の化合物をハロゲン化する事により得られる。

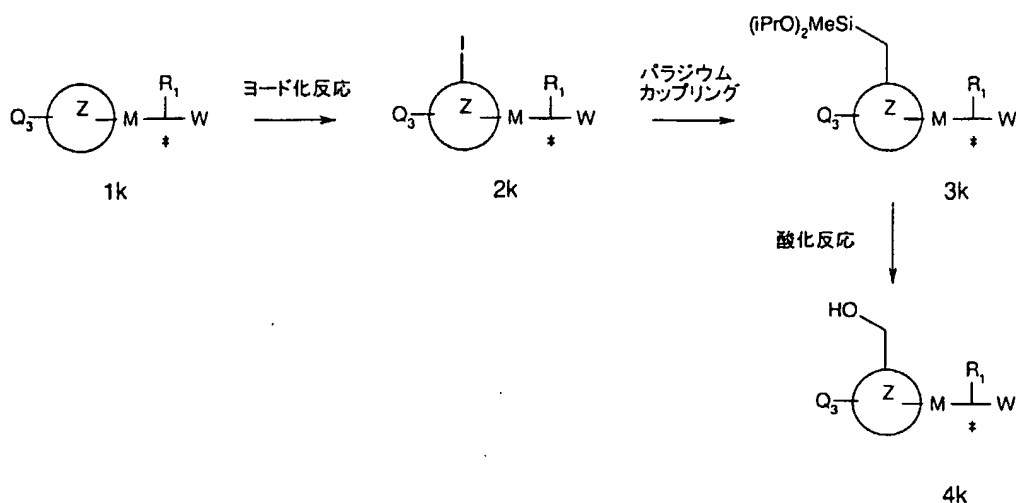
反応条件としては、製造例 A の式 (4a) の製造例に準ずる。

式 (11j) の化合物は、式 (10j) の化合物に Y-QH の化合物をアルキル化させた後、加水分解して得られる。

アルキル化反応の条件としては、製造例 A の式 (4a) の製造例に準ずる。

加水分解反応の条件としては、製造例 F の式 (5f) の製造例に準ずる。

一般製造例 K



式中、各記号は、前期定義に同じ基を示す。

式(2k)の化合物は、式(1k)の化合物にヨード化剤を作用させて得られる。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ジメチルスルフォキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、またはこれらの混合溶媒中、硫酸銀等の銀塩の存在下でヨウ素を、またはN-ヨードスクシンイミド等のヨード化剤を、0℃から100℃の温度で、反応させることができる。

式(3k)の化合物は、パラジウム触媒の存在下で式(2k)の化合物に有機亜鉛化合物を反応させて得られる。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えばテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒中、酢酸パラジウム、ジクロロフォスフィノフェロセンパラジウム等のパラジウム触媒の存在下で、ジアルコキシメチルシリルメチル亜鉛等の有機亜鉛試薬を、0℃から100℃の温度で、反応させることができる。

式(4k)の化合物は、式(3k)の化合物を酸化して得られる。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール溶媒およびテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒の混合溶媒中、またはN,N-ジメチルホルムアミドの溶媒中、過酸化水素を0℃から80℃の温度で、反応させることができる。

本願化合物は上記の方法で合成できるが、通常用いられる一般的な有機合成法に

よっても合成することができ、このとき用いる水酸基の保護基としては、具体例を挙げると、通常、有機合成上水酸基の保護基として知られている基で保護された水酸基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、例えば水酸基の保護基としてはトリメチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基；例えばメトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基；例えばテトラヒドロピラニル基；例えばベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、2,4-ジメトキシベンジル基、*o*-ニトロベンジル基、*p*-ニトロベンジル基、トリチル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基等のアシル基；例えば*t*-ブトキシカルボニル基、2-ヨードエトキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；例えば2-プロペニルオキシカルボニル基、2-クロロ-2-プロペニルオキシカルボニル基、3-メトキシカルボニル-2-プロペニルオキシカルボニル基、2-メチル-2-プロペニルオキシカルボニル基、2-ブテニルオキシカルボニル基、シンナミルオキシカルボニル基等のアルケニルオキシカルボニル基；例えばベンジルオキシカルボニル基、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニル基、*o*-ニトロベンジルオキシカルボニル基、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基等が挙げられる。

これらの保護基の脱離は、使用した保護基の種類に応じ、加水分解、還元など常法により行うことができる。

本願化合物は上記の方法で合成できるが、通常用いられる一般的な有機合成法によっても合成することができ、このとき用いるアミノ基の保護基としては、具体例を挙げると、通常、有機合成上アミノ基の保護基として知られている基であればいかなる基でもよく、特に限定されないが、たとえばホルミル基、アセチル基、クロロアセチル基、ジクロロアセチル基、プロピオニル基、フェニルアセチル基、フェノキシアセチル基、チエニルアセチル基などの置換または非置換の低級アルカノイル基；ベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル基などの置換または非置換の低級アルコキシカルボニル基；メチル基、*t*-ブチル基、2,2,2-トリクロロエチル基、トリチル基、*p*-メトキシベンジル基、*p*-ニトロベンジル基、ジフェニルメチル基、ピバロイルオキシメチル基など

の置換低級アルキル基；トリメチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基などの置換シリル基；トリメチルシリルメトキシメチル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、*t*-ブチルジメチルシリルメトキシメチル基、*t*-ブチルジメチルシリルエトキシメチル基などの置換シリルアルコキシアルキル基；ベンジリデン基、サリチリデン基、*p*-ニトロベンジリデン基、*m*-クロルベンジリデン基、3,5-ジ(*t*-ブチル)-4-ハイドロキシベンジリデン基、3,5-ジ(*t*-ブチル)ベンジリデン基などの置換または非置換のベンジリデン基などを挙げることができる。

これらの保護基の脱離は、使用した保護基の種類に応じ、加水分解、還元など常法により行うことができる。

本願化合物は上記の方法で合成できるが、通常用いられる一般的な有機合成法によっても合成することができ、このとき用いるカルボキシ基の保護基としては、具体例を挙げると、通常、有機合成上カルボキシル基の保護基として知られている基で保護されたカルボキシル基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、カルボキシル基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、イソプロピル基、*t*-ブチル基のような直鎖状若しくは分枝鎖状の炭素数1～4の低級アルキル基、例えば2-ヨウ化エチル基、2,2,2-トリクロロエチル基のようなハロゲン低級アルキル基、例えばメトキシメチル基、エトキシメチル基、イソブトキシメチル基のような低級アルコキシメチル基、ブチリルオキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基のような低級脂肪族アシルオキシメチル基、例えば、1-メトキシカルボニルオキシエチル基、1-エトキシカルボニルオキシエチル基のような1-低級アルコキシカルボニルオキシエチル基、例えばベンジル、*p*-メトキシベンジル基、*o*-ニトロベンジル基、*p*-ニトロベンジル基のようなアラルキル基、ベンズヒドリル基およびフタリジル基等を挙げることができる。

これらの保護基の脱離は、使用した保護基の種類に応じ、加水分解、還元など常法により行うことができる。

本願化合物は上記の方法で合成できるが、通常用いられる一般的な有機合成法によっても合成することができ、このとき用いる溶媒としては、反応を阻害しないものであって、通常有機合成上用いられているものであればいかなる溶媒でもよく

特に限定されず、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどの低級アルコール類、エチレングリコール、グリセリンなどのポリアルコール類、アセトン、メチルエチルケトン、ジエチルケトン、シクロヘキサノンなどのケトン類、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、2-メトキシエタノール、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、フタル酸ジエチルなどのエステル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレンなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン、モノクロルベンゼン、ニトロベンゼン、インデン、ピリジン、キノリン、コリジン、フェノールなどの芳香族類、ペンタン、シクロヘキサン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、イソオクタン、石油ベンジン、石油エーテルなどの炭化水素類、エタノールアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、アニリン、ジメチルアニリン、ベンジルアミン、トルイジンなどのアミン類、ホルムアミド、N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルイミダゾロン、N, N-ジメチルアセトアミド、N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類、ヘキサメチルリン酸トリアミド、ヘキサメチル亜リン酸トリアミドなどのリン酸アミド類、水、その他一般に使用される溶媒など的一种もしくは二種以上の混合溶媒を挙げることができ、その混合比は特に限定されない。

本願化合物は上記の方法で合成できるが、通常用いられる一般的な有機合成法によっても合成することができ、このとき用いる塩基としては、反応を阻害しないものであって、通常、有機合成上塩基として知られているものであればいかなるものでもよく特に限定されず、具体的には例えば炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、t-ブトキシカリウム、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N, N-ジメチルアニリン、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデカ-7-エン(DBU)、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、

ピコリン、ルチジン、キノリン、イソキノリン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、ブチルリチウム、ナトリウムメチラート、カリウムメチラート、ナトリウムエチラートなどのナトリウムまたはカリウムアルコラート等が挙げられる。

本願化合物は上記の方法で合成できるが、通常用いられる一般的な有機合成法によっても合成することができ、このとき用いる還元剤としては、反応を阻害しないものであって、通常有機合成に用いられているものであればよく特に限定されず、具体的には例えば  $\text{NaBH}_4$ 、 $\text{LiBH}_4$ 、 $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ 、 $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$ 、 $\text{NaBH}_3\text{CN}$ 、Selectride、Super Hydride ( $\text{LiBHEt}_3$ )、 $\text{LiAlH}_4$ 、DIBAL、 $\text{LiAlH}(\text{t-BuO})_3$ 、Red-al、binap などの他、白金、パラジウム、ロジウム、ルテニウム、ニッケルなどの接触水素添加触媒などが挙げられる。

以上の反応終了後、所望により通常の処理法によって、例えばシリカゲルまたは吸着樹脂等を用いるカラムクロマトグラフィーや適当な溶媒から再結晶することにより精製することが可能である。

本発明に係る医薬は上記の如く PPAR の agonist 作用によりインスリン抵抗性を改善するものであるが、本願発明はインスリン抵抗性改善剤に限られず、PPAR ( $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ ) の agonist 作用 [例えば PPAR  $\alpha$  および  $\gamma$  のデュアルアゴニスト作用に基づいていてもよく、PPAR  $\alpha$ 、 $\beta$  および  $\gamma$  のトリプルアゴニスト作用に基づいていてもよい] に基づいて様々な医薬として用いることができる。

例えば、PPAR はインスリン抵抗性の他に、血中脂質との関係、または炎症疾患との関係 [Current Opinion in Lipidol. 10:245-257, 1999; Jiang, C., et al., PPAR-gamma agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines, Nature 391:82-86 (1998); Jackson, S.M., et al., Peroxisome proliferator-activated receptor activators target human endothelial cells to inhibit leukocyte-endothelial cell interaction., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 19: 2094-2104 (1999); Su, C.G., et al., A novel therapy for colitis utilizing PPAR-gamma ligands to inhibit the epithelial inflammatory response., J Clin Invest 1999 Aug;104(4):383-9; Ricote, M., et al., The peroxisome

proliferator-activated receptor-gamma is a negative regulator of macrophage activation., Nature 1998 Jan 1;391(6662):79-82] などが知られており、これらで有効とされる目的の疾患にも使用することができる。

本発明に係る医薬の投与量は症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態、疾患の種類等により異なるが、通常成人 1 日当たり  $100 \mu\text{g} \sim 10 \text{g}$  であり 1 ～ 数回に分けて投与する。

本発明に係る医薬の投与形態は特に限定されず、通常用いられる方法により経口または非経口的に投与することができる。

これら製剤化には通常用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤等、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤等を使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化される。

これらの成分としては例えば、動植物油（大豆油、牛脂、合成グリセライドなど）、炭化水素（流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィンなど）、エステル油（ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピルなど）、高級アルコール（セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコールなど）、シリコン樹脂、シリコン油、界面活性剤（ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマーなど）、水溶性高分子（ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなど）、アルコール（エタノール、イソプロパノールなど）、多価アルコール（グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなど）、糖（グルコース、ショ糖など）、無機粉体（無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなど）、精製水などが挙げられる。pH 調製のためには無機酸（塩酸、りん酸など）、無機酸のアルカリ金属塩（りん酸ナトリウムなど）、無機塩基（水酸化ナトリウムなど）、有機酸（低級脂肪酸、クエン酸、乳酸など）、有機酸のアルカリ金属塩（クエン酸ナトリウム、乳

酸ナトリウムなど)、有機塩基(アルギニン、エタノールアミンなど)などを用いることができる。また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤などを添加することができる。

次に本願の有用性を示すために薬理実験例を示す。

実験例 1：血糖低下率、血中トリグリセライド低下率、血中遊離脂肪酸低下率の測定（マウスにおける糖及び脂質代謝改善作用の評価）

雄 db/db マウス（日本チャールズリバー、横浜）に対し、0.5%メチルセルロース溶液に懸濁した薬物（0.3～30mg/kg/日）を、ゾンデを用いて1日1回経口投与した。採血は1時間絶食後、投薬前と4日目と9日目に尾静脈より行った。10日目の経口ブドウ糖負荷試験は前日より一晩絶食後、翌朝グルコースを2g/kg 負荷し、実施した。血漿グルコース、トリグリセライド（TG）、遊離脂肪酸（NEFA）は、それぞれグルコース C-II テストワコー（商標：和光純薬、東京）、デタミナーL TG II（商標：協和メデックス、東京）、NEFA C-テストワコー（商標：和光純薬、東京）の市販キットを用いて測定した。

投与9日目に得られた血糖低下率、血中トリグリセライド低下率、血中遊離脂肪酸低下率を、各々、表1に示した。

表1 in vivo db/db mice 投与9目

	用量 (mg/kg)	血糖低下率 (%)	血中トリグリセライド 低下率 (%)	血中遊離脂肪酸 低下率 (%)
実施例 100	6	65.1	79.3	60.7
実施例 132	6	50.4	75.5	72.5
実施例 113	6	70.0	81.8	39.5
実施例 320	3	56.3	80.3	35.4
実施例 335	3	57.2	81.4	40.0
実施例 282	3	17.9	59.7	18.4
実施例 344	3	45.8	61.8	58.1
実施例 329	3	37.7	36.8	47.5

本願化合物は優れた血糖低下率、血中トリグリセライド低下率、血中遊離脂肪酸低下率を示した。



### 実験例 2：血中トリグリセライド低下率、コレステロール低下率の測定（犬における脂質代謝改善作用の評価）

雄ビーグル犬（日本農産工業、横浜）に対して、0.5%メチルセルロース溶液に懸濁した薬物をゾンデを用いて1日1回経口投与した。薬物は1週間毎に増量した。薬物投与開始前ならびに増量毎に前足静脈から採血し、nonHDL 及び HDL 画分のトリグリセライド、コレステロールレベルを超速心法にて測定した。なお、採血日、絶食下で採血した。本願化合物は優れた血中トリグリセライド低下率、コレステロール低下率を示した。

### 実験例 3：転写活性の測定

GAL4-PPAR LBD のキメラ発現ベクターは、yeast の転写因子である GAL4 の 1-147 アミノ酸領域に、ヒト PPAR の 167-468 (PPAR  $\alpha$ )、138-440 (NUC-1)、174-475 (PPAR  $\gamma$ ) アミノ酸領域 (LBD; Ligand Binding Domain) を連結させてそれぞれ構築した。レポーター遺伝子には PLAP (Placental Alkaline Phosphatase) を用い、これを 5 copy の GAL4 DNA binding element を含む TK promoter の下流に連結させ構築した。Host cell には CV-1 (ATCC CCL-70) を用いた。すなわち、CV-1 cell を 35 mm dish に  $5 \times 10^5$  になるように蒔き、10% FCS/DMEM で 24 時間培養後、FuGENE 6 transfection reagent を使用して、GAL4-PPAR LBD expression vector と GAL4 DBD-TK-PLAP expression vector を co-transfect した。Transfection を行った 24 時間後に、 $1 \times 10^4$ /well になるように 96-well plate に蒔き直し、さらに 24 時間培養を続けた。24 時間後に、内在性 alkaline phosphatase を失活させるために 65°C で処理した 10% FCS を含む DMEM に培地交換するとともに、任意の濃度で化合物を添加した。化合物添加後 24 時間の間に分泌された PLAP 活性により転写活性を測定し、EC<sub>50</sub> を算出した。PLAP 活性は、培養上清 10  $\mu$ l に assay buffer 50  $\mu$ l と化学発光基質 50  $\mu$ l を加え、室温で 1 時間インキュベート後に測定した。この方法により PPAR  $\alpha$ 、PPAR  $\beta$ 、PPAR  $\gamma$  に対する転写活性を測定することができる。PPAR  $\alpha$ 、PPAR  $\beta$ 、PPAR  $\gamma$  に対する転写活性をそれぞれ表 2 に示した。

表 2

転写活性      EC<sub>50</sub> (nM)

	PPAR $\alpha$	PPAR $\beta$	PPAR $\gamma$
実施例 100	0.008	1.249	0.008
実施例 132	0.604	1.544	0.001
実施例 113	0.027	0.954	0.115
実施例 320	0.064	0.686	0.024
実施例 335	0.119	>30	0.031
実施例 282	0.062	1.521	0.114
実施例 344	0.020	1.742	0.038
実施例 329	0.117	1.290	0.053

本願化合物は優れた転写活性を示した。

以上のように本発明化合物は優れた血糖および血中脂質改善作用を有し、抗糖尿病剤、抗高脂血症剤およびインスリン抵抗性改善剤として非常に有用である。

#### 実験例 4：抗炎症作用

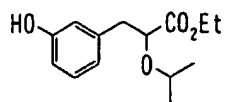
雌性 ICR マウス（各群 10 例、日本チャールズリバー、横浜）に 4%デキストラン硫酸ナトリウム溶液を 5 日間自由摂水させ、実験的大腸炎を誘発させた。8 日後、Cooper HS らの既報（Laboratory Invest (69), p. 238-249, 1993）に従って下痢、血便及び体重減少の 3 指標についてそれぞれ 0（正常）から 4（重症）に分類し、3 指標の平均値を大腸炎活動指数（Disease Activity Index）とした。被験化合物は 0.5%メチルセルロース溶液に懸濁し、ゾンデを用いて大腸炎誘発開始日より 1 日 1 回経口投与した。本願化合物は優れた抗炎症作用を有していた。

#### 実施例

以下の実施例により本発明を詳細に且つ具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

#### 実施例 1. 3-(3-2-ヒドロキシ-3-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]プロポキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸

製造例 1a) エチル 3-(3-ヒドロキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパノエート

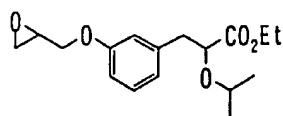


2-イソプロポキシ酢酸エチルエステル 9.5g を無水テトラヒドロフラン 200ml に溶解し、窒素雰囲気下 $-78^{\circ}\text{C}$ に冷却した。リチウムビストリメチルシリルアミド (1M テトラヒドロフラン溶液) 6.5ml を加えた後、3-ベンジルオキシベンズアルデヒド 15g のテトラヒドロフラン (50ml) 溶液をカニューレにて加えた。室温まで昇温し、3 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製しヘキサン - 酢酸エチル 3 : 1 溶出分画より、エチル 3-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシ-2-イソプロポキシプロパノエート 10.8g をエリスロ、スレオの混合物として得た。このものを、ピリジン 50ml に溶解し、氷冷下、メタンスルフォニルクロリド 3.5ml を加えた。室温にて終夜攪拌し反応混合物を酢酸エチルにて希釈し、1N 塩酸にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過、溶媒留去後、エチル 3-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-イソプロポキシ-3-[(メチルスルフォニル)オキシ]プロパノエート 13.7g を得た。このものをエタノール 450ml に溶解し、10%パラジウム炭素 3.9g を加え水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、濾液を濃縮しし、標記化合物 7.5g を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.98 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H) 1.16 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H) 1.24 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 2.89 (dd,  $J=8.8, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.97 (dd,  $J=4.8, 13.6\text{Hz}$ , 1H) 3.52 (Sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 4.05 (dd,  $J=4.8, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 4.12-4.19 (m, 2H) 5.01 (br, 1H) 6.09-6.72 (m, 1H) 6.81-6.83 (m, 1H) 6.75 (t,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H) 7.15 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H)

製造例 1b) エチル 2-イソプロポキシ-3-[3-(2-オキシラニルメトキシ)フェニル]プロパノエート

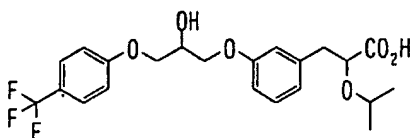


エチル 3-(3-(2-ヒドロキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパノエート 519mg を N,N-ジメチルホルムアミド 7ml に溶解し、エピクロロヒドリン 250mg、炭酸カリウム 400mg を順次加え、50℃にて終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過、溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製しヘキサン-酢酸エチル 5:1 溶出分画より、標記化合物 465mg を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.96 (d, J=6.4Hz, 3H) 1.15 (d, J=6.4Hz, 3H) 1.24 (t, J=7.2Hz, 3H) 2.75 (dd, J=2.8, 4.8Hz, 1H) 2.87-2.93 (m, 2H) 2.96 (dd, J=8.8, 13.6Hz, 1H) 3.34 (dt, J=2.8, 9.6Hz, 1H) 3.50 (Sept, J=6.0Hz, 1H) 3.94 (ddd, J=2.0, 5.6, 11.2Hz, 1H) 4.04 (dd, J=4.8, 8.8Hz, 1H) 4.15-4.22 (m, 2H) 6.78 (d, J=8.0Hz, 1H) 6.82 (s, 1H) 6.86 (d, J=7.6Hz, 1H) 7.19 (t, J=8.0Hz, 1H)

実施例 1c) 3-(3-2-ヒドロキシ-3-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]プロポキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸

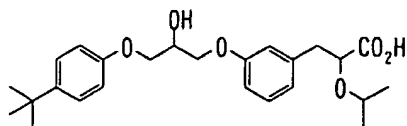


エチル 2-イソプロポキシ-3-[3-(2-オキシラニルメトキシ)フェニル]プロパノエート 41mg をエタノール 2ml に溶解し、4-ヒドロキシベンゾトリフルオリド 22mg、トリエチルアミン 2 滴を加え、80℃にて終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製しヘキサン - 酢酸エチル 4:1 溶出分画より、エチル 3-(3-2-ヒドロキシ-3-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]プロポキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパノエート 6mg を得た。このものをエタノール 0.4 ml に溶解し、5N-水酸化ナトリウム 0.1ml を加え、室温にて終夜放置した。反応液に 1N-塩酸を加えて酸性にし酢酸エチルにて抽出した。残渣を逆

層系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 3.15mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 443 ( $MH^+$ )

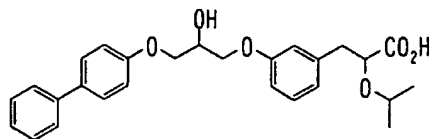
実施例 2. 3-(3-3-[4-(第三ブチル)フェノキシ]-2-ヒドロキシプロポキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸



4-第三ブチルフェノールを用いて、実施例 1c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 431 ( $MH^+$ )

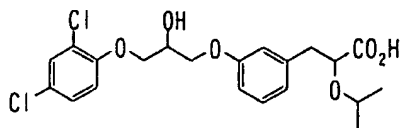
実施例 3. 3-(3-3-[4-(フェニル)フェノキシ]-2-ヒドロキシプロポキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸



4-ヒドロキシビフェニルを用いて、実施例 1c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 451 ( $MH^+$ )

実施例 4. 3-(3-3-[4-(2,4-ジクロロフェニル)フェノキシ]-2-ヒドロキシプロポキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸



2,4-ジクロロフェノールを用いて、実施例 1c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

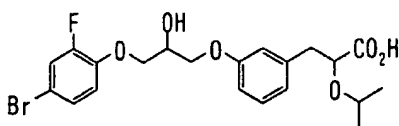
$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$ : 1.03 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.17 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 2.93 (dd,  $J=8.0, 14.0$ Hz, 1H)  
3.11 (dd,  $J=4.0, 14.0$ Hz, 1H) 3.55 (Sept,  $J=6.0$ Hz, 1H) 4.14 (dd,  $J=4.0, 8.0$ Hz,

1H) 4.16-4.23 (m, 4H) 4.42 (Sept, J=6.4Hz, 1H) 6.82-6.85 (m, 2H) 6.87 (d, J=7.6Hz, 1H) 6.90 (d, J=8.8Hz, 1H) 7.19 (dd, J=2.8, 8.8Hz, 1H) 7.22 (dd, J=7.6, 8.8Hz, 1H) 7.37 (d, J=2.8Hz, 1H)

MS  $m/e$ (ESI) 443 (MH<sup>+</sup>)

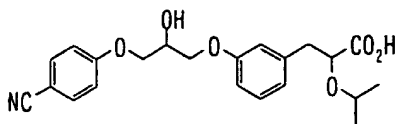
実施例 5. 3-(3-3-[4-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)フェノキシ]-2-ヒドロキシプロポキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸



4-ブロモ-2-フルオロフェノールを用いて、実施例 1c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$ (ESI) 471 (MH<sup>+</sup>)

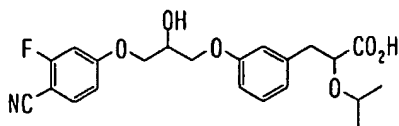
実施例 6. 3-(3-3-[4-(4-シアノフェニル)フェノキシ]-2-ヒドロキシプロポキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸



4-ヒドロキシベンゾニトリルを用いて、実施例 1c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$ (ESI) 400 (MH<sup>+</sup>)

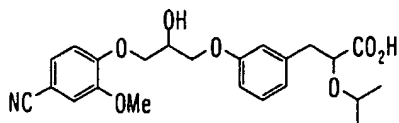
実施例 7. 3-3-[3-(4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ]フェニル-2-イソプロポキシプロパン酸



2-フルオロ 4-ヒドロキシベンゾニトリルを用いて、実施例 1c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$ (ESI) 418 (MH<sup>+</sup>)

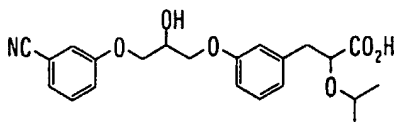
実施例 8. 3-3-[3-(4-シアノ-2-メトキシフェノキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ]フェニル-2-イソプロポキシプロパン酸



3-メトキシ 4-ヒドロキシベンゾニトリルを用いて、実施例 1c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 430 ( $MH^+$ )

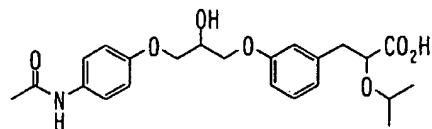
実施例 9. 3-3-[3-(3-シアノフェノキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ]フェニル-2-イソプロポキシプロパン酸



3-ヒドロキシベンゾニトリルを用いて、実施例 1c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 400 ( $MH^+$ )

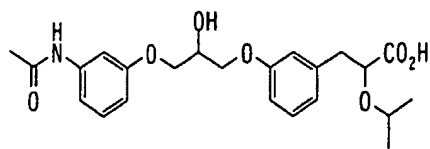
実施例 10. 3-3-[3-(4-アセトアミノフェノキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ]フェニル-2-イソプロポキシプロパン酸



4-アセトアミドフェノールを用いて、実施例 1c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 432 ( $MH^+$ )

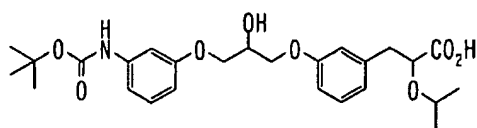
実施例 11. 3-3-[3-(3-アセトアミノフェノキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ]フェニル-2-イソプロポキシプロパン酸



3-アセトアミドフェノールを用いて、実施例 1c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 432 ( $MH^+$ )

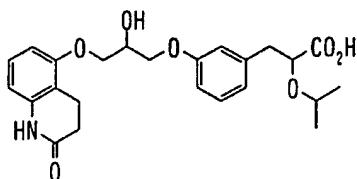
実施例 12. 3-3-[3-(3-第三ブトキシカルボニルアミノフェノキシ)-2-ヒドロキシ  
プロポキシ]フェニル-2-イソプロポキシプロパン酸



3-第三ブトキシカルボニルアミノフェノールを用いて、実施例 1c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 490 ( $MH^+$ )

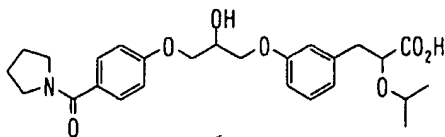
実施例 13. 3-(3-2-ヒドロキシ-3-[(2-オキソ-, 2, 3, 4-テトラヒドロ-5-キノリニル)オキシ]プロポキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸



5-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-キノリノンを用いて、実施例 1c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 444 ( $MH^+$ )

実施例 14. 3-(3-2-ヒドロキシ-3-[4-(テトラヒドロ-1H-1-ピロリルカルボニル)  
フェノキシ]プロポキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸

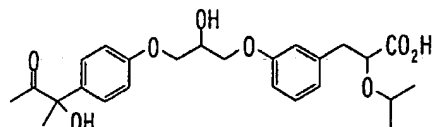




(4-ヒドロキシフェニル) (テトラヒドロ-1H-1-ピロリル) メタノンを用いて、実施例 1c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 472 ( $MH^+$ )

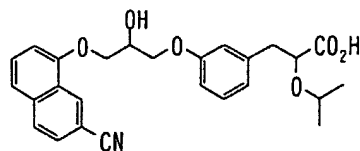
実施例 15. 3-(3-2-ヒドロキシ-3-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソプロピル)フェノキシ]プロポキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸



3-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-ブタノンを用いて、実施例 1c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 461 ( $MH^+$ )

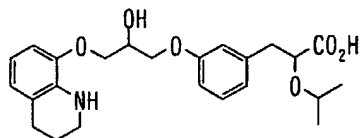
実施例 16. 3-(3-3-[(7-シアノ-1-ナフチル)オキシ]-2-ヒドロキシプロポキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸



8-ヒドロキシ-2-ナフトニトリルを用いて、実施例 1c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 450 ( $MH^+$ )

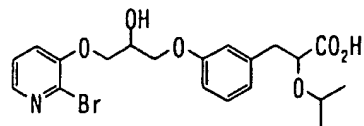
実施例 17. 3-3-[2-ヒドロキシ-3-(1,2,3,4-テトラヒドロ-8-キノリニルオキシ)プロポキシ]フェニル-2-イソプロポキシプロパン酸



1,2,3,4-テトラヒドロ-8-キノリノールを用いて、実施例 1c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 430 ( $MH^+$ )

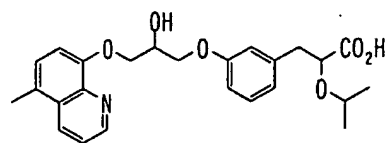
実施例 18. 3-3-[2-ヒドロキシ-3-(2-ブロモ-3-ピリジルオキシ)プロポキシ]フェ

ニル-2-イソプロポキシプロパン酸

2-ブロモ-3-ピリジノールを用いて、実施例 1c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 454 ( $MH^+$ )

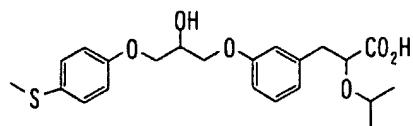
実施例 19. 3-3-[2-ヒドロキシ-3-(5-メチル-8-キノリニルオキシ)プロポキシ]フェニル-2-イソプロポキシプロパン酸



5-メチル-8-キノリノールを用いて、実施例 1c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 440 ( $MH^+$ )

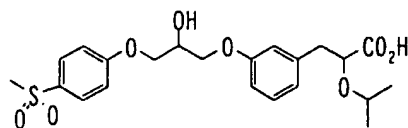
実施例 20. 3-(3-2-ヒドロキシ-3-[4-(メチルスルファニル)フェノキシ]プロポキシシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸



4-メチルチオフェノールを用いて、実施例 1c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 421 ( $MH^+$ )

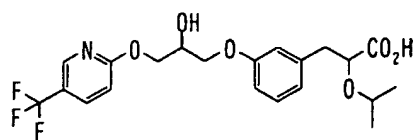
実施例 21. 3-(3-2-ヒドロキシ-3-[4-(メチルスルフォニル)フェノキシ]プロポキシシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸



3-(3-2-ヒドロキシ-3-[4-(メチルスルファニル)フェノキシ]プロポキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸をメタノール 2ml、水 0.5ml に溶解し、オキソン 100mg を加えた。室温にて 2 時間攪拌した後、反応混合物を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。有機層を減圧濃縮し、残渣を逆層系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 1.86mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 453 ( $MH^+$ )

実施例 22. 3-[3-(2-ヒドロキシ-3-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]オキシプロポキシ)フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



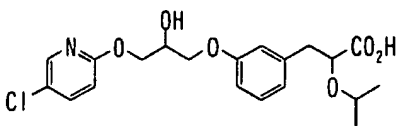
2-ヒドロキシ-5-トリフルオロメチルピリジンを用いて、実施例 1c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$ : 1.05 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.16 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 2.93 (dd,  $J=7.6, 14.0$ Hz, 1H) 3.11 (dd,  $J=3.6, 14.4$ Hz, 1H) 3.56 (Sept,  $J=6.0$ Hz, 1H) 4.11 (d,  $J=5.6$ Hz, 2H) 4.14 (dd,  $J=4.0, 8.0$ Hz, 1H) 4.36-4.43 (m, 1H) 4.57 (dd,  $J=6.0, 12.8$ Hz, 1H) 6.43 (dd,  $J=4.0, 11.6$ Hz, 1H) 6.80-6.83 (m, 2H) 6.86 (d,  $J=7.6$ Hz, 1H) 6.91 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H) 7.19-7.26 (m, 1H) 7.82 (dd,  $J=2.8, 8.8$ Hz, 1H) 8.42 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 444 ( $MH^+$ )

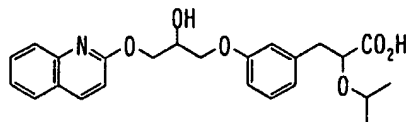
実施例 23. 3-[3-(2-ヒドロキシ-3-[5-クロロ-2-ピリジル]オキシプロポキシ)フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



2-ヒドロキシ-5-クロロピリジンを用いて、実施例 1c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 410 ( $MH^+$ )

実施例 24. 3-3-[2-ヒドロキシ-3-(2-キノリルオキシ)プロポキシ]フェニル-2-イソプロポキシプロパン酸



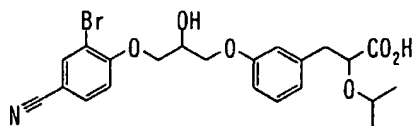
2-ヒドロキシキノリンを用いて、実施例 1c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.03, 1.04 (each d,  $J=6.0\text{Hz}$  and  $6.4\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.91 (dd,  $J=8.0, 13.6\text{Hz}$ , 1H) 3.12 (dd,  $J=4.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.53 (Sept,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H) 4.09-4.12 (m, 2H) 4.14 (dd,  $J=4.0, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 4.37-4.44 (m, 1H) 4.72 (dd,  $J=5.6, 12.0\text{Hz}$ , 1H) 4.78 (ddd,  $J=1.2, 3.2, 12.8\text{Hz}$ , 2H) 6.83-6.87 (m, 3H) 6.98-7.01 (m, 1H) 7.22 (dd,  $J=7.2, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.42 (ddd,  $J=1.2, 6.8, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.65 (dt,  $J=1.6, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.75 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H) 7.82 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 8.06 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 426 ( $\text{MH}^+$ )

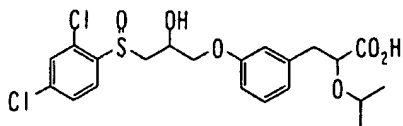
実施例 25. 3-3-[3-(2-ブロモ-4-シアノフェノキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ]フェニル-2-イソプロポキシプロパン酸



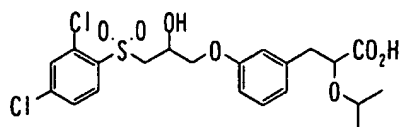
3-ブロモ-4-ヒドロキシベンズナイトリルを用いて、実施例 1c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 478 ( $\text{MH}^+$ )

実施例 26. 3-(3-3-[(2,4-ジクロロフェニル)スルフィニル]-2-ヒドロキシプロポキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸



実施例 27. 3-(3-3-[(2,4-ジクロロフェニル)スルフォニル]-2-ヒドロキシプロポキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸



2,4-ジクロロチオフェノール 15mg、エチル 2-イソプロポキシ-3-[3-(2-オキシラニルメトキシ)フェニル]プロパノエート 10mg をエタノール 0.4ml に溶解し、トリエチルアミン 2 滴を加え、80℃にて終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮しエチル 3-(3-2-ヒドロキシ-3-[2,4-ジクロロフェノキシ]プロポキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパノエートを得た。このものをメタノール 2ml、水 0.5ml に溶解し、オキシソ 100mg を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルにて希釈し、水で洗浄した。有機層を濃縮し、残渣をエタノール 0.4ml、5N-水酸化ナトリウム 0.1ml を加え、室温にて終夜放置した。反応液に 1N-塩酸を加えて酸性にし酢酸エチルにて抽出した。残渣を逆層系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物（実施例 26）5.81 mg

MS  $m/e$ (ESI) 475 ( $MH^+$ )

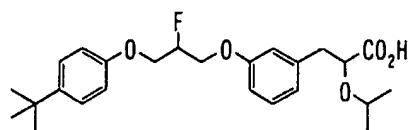
と標記化合物（実施例 27）3.44mg を得た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$ : 1.04 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.17 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 2.92 (dd,  $J=8.0, 14.4$ Hz, 1H) 3.09 (dd,  $J=4.0, 13.6$ Hz, 1H) 3.56 (Sept,  $J=6.0$ Hz, 1H) 3.73 (dd,  $J=8.0, 14.8$ Hz, 1H) 3.79 (dd,  $J=3.2, 14.4$ Hz, 1H) 3.97-4.05 (m, 2H) 4.13 (dd,  $J=4.0, 7.6$ Hz, 1H) 4.52 (dt,  $J=2.8, 8.0$ Hz, 4H) 6.73 (d,  $J=6.8$ Hz, 1H) 6.74 (s, 1H) 6.86 (d,  $J=6.8$ Hz, 1H) 7.19 (dd,  $J=7.6, 8.8$ Hz, 1H) 7.46 (ddd,  $J=0.8, 2.0, 8.4$ Hz, 1H) 7.57 (d,  $J=2.0$ Hz, 1H) 8.07 (d,  $J=8.8$ Hz, 1H)

MS  $m/e$ (ESI) 491 ( $MH^+$ )

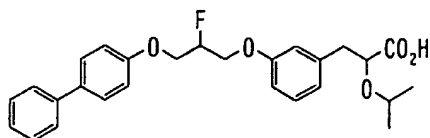
実施例 28. 3-(3-3-[4-(第三ブチル)フェノキシ]-2-フルオロプロポキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸



4-第三ブチルフェノールを用いて、実施例 1c) と同様に処理し、エチル 3-(3-2-ヒドロキシ-3-[4-(第三ブチル)フェノキシ]プロポキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパノエート 32mg を得た。このもの 16mg をジクロロメタン 1ml に溶解し、DAST 10mg を加えた。室温にて終夜攪拌し、反応混合物を酢酸エチルにて希釈し、水で洗浄した。有機層を減圧濃縮し、エチル 3-(3-3-[4-(第三ブチル)フェノキシ]-2-フルオロプロポキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパノエートを得た。このものを、エタノール 0.4ml に溶解し、5N-水酸化ナトリウム 0.1ml を加え、室温にて終夜放置した。反応液に 1N-塩酸を加えて酸性にし酢酸エチルにて抽出した。残渣を逆層系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 2.22mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 433 ( $MH^+$ )

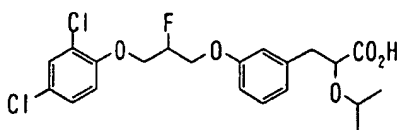
実施例 29. 3-(3-3-[4-(フェニル)フェノキシ]-2-フルオロプロポキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸



4-ヒドロキシビフェニルを用いて、実施例 28 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 453 ( $MH^+$ )

実施例 30. 3-(3-3-[4-(2,4-ジクロロフェニル)フェノキシ]-2-フルオロプロポキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸



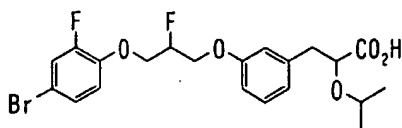
2,4-ジクロロフェノールを用いて、実施例 28 と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.03, 1.03 (each d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.16 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.93 (dd,  $J=8.0$ , 13.6Hz, 1H) 3.12 (dd,  $J=4.0$ , 14.0Hz, 1H) 3.55, 3.55 (each Sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 4.11-4.16 (m, 1H) 4.29-4.41 (m, 4H) 5.18 (dSept,  $J=4.8$ , 46.8Hz, 1H) 6.81-6.85 (m, 2H) 6.98 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H) 6.91 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H) 7.20 (dd,  $J=2.4$ , 8.8Hz, 1H) 7.23 (dd,  $J=7.6$ , 9.2Hz, 1H) 7.38 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 445 ( $\text{MH}^+$ )

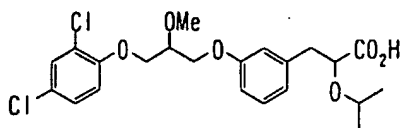
実施例 31. 3-(3-3-[4-(4-ブromo-2-フルオロフェニル) フェノキシ]-2-フルオロプロポキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸



4-ブromo-2-フルオロフェノールを用いて、実施例 28 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 473 ( $\text{MH}^+$ )

実施例 32. 3-(3-3-[4-(2,4-ジクロロフェニル) フェノキシ]-2-メトキシプロポキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸



3-(3-3-[4-(2,4-ジクロロフェニル) フェノキシ]-2-ヒドロキシプロポキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸エチルエステル 15mg をテトラヒドロフラン 0.4ml に溶解し、よう化メチル 0.1ml、水素化ナトリウム 10mg を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液にエタノール、5N-水酸化ナトリウム 0.1ml を加え室温にて 3 時間攪拌した後 1N-塩酸で中和、酢酸エチルにて抽出し、有機層を減圧濃縮した。残渣を逆層系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 4.32mg を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

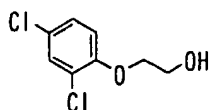
$\delta$ : 1.02 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.91 (dd,  $J=7.6$ , 12.8Hz, 1H)

3.11 (dd,  $J=3.2, 13.6\text{Hz}$ , 1H) 3.53 (dSept,  $J=3.2, 6.6\text{Hz}$ , 1H) 3.61 (s, 3H) 3.99 (dd,  $J=4.8, 10.0\text{Hz}$ , 1H) 4.09-4.26 (m, 5H) 6.80-6.85 (m, 2H) 6.85 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 6.89 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H) 7.18 (dd,  $J=2.4, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 7.21 (dd,  $J=7.2, 9.2\text{Hz}$ , 1H) 7.36 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 457 ( $MH^+$ )

実施例 33. 3-3-[2-(2,4-ジクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル-2-イソプロポキシシプロパン酸

製造例 33a) 2-(2,4-ジクロロフェノキシ)-1-エタノール

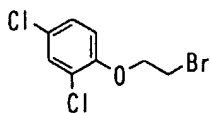


2,4-ジクロロフェノキシ酢酸 15.0g のテトラヒドロフラン (300mL) 溶液に氷冷下、1.0M ボラン-テトラヒドロフラン錯体/テトラヒドロフラン溶液 96mL を 1.5 時間かけて滴下した。反応液を室温にて 22 時間攪拌した。反応液を濃縮した後、残さを飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルにて希釈した。有機層を飽和塩化アンモニウム、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 ( $\times 2$ )、および飽和塩化アンモニウムにて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮し、標記化合物 14g を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 2.21 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H) 3.99 (dt,  $J=4.4, 6.4\text{Hz}$ , 2H) 4.12 (t,  $J=4.4\text{Hz}$ , 2H) 6.87 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H) 7.20 (dd,  $J=2.4, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 7.37 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H)

製造例 33b) 1-(2-ブロモエトキシ)-2,4-ジクロロベンゼン



2-(2,4-ジクロロフェノキシ)-1-エタノール 10.0g の 1,2-ジメトキシエタン (200mL) 溶液に氷冷下、三臭化リン 14g の 1,2-ジメトキシエタン (20mL) 溶液を滴下した。反応液を室温にて 20 時間攪拌した。反応液を濃縮した後、残渣を水および

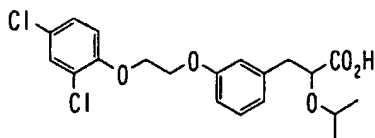


酢酸エチルにて希釈した。有機層に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えたところエマルジョンを形成したため、セライト濾過した。濾液をジエチルエーテルおよび飽和塩化アンモニウム水溶液にて希釈した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 6.15g を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.67 (t, J=6.4Hz, 2H) 4.32 (t, J=6.4Hz, 2H) 6.87 (d, J=8.8Hz, 1H) 7.19 (dd, J=2.6, 8.8Hz, 1H) 7.39 (d, J=2.6 Hz, 1H)

実施例 33c) 3-[2-(2,4-ジクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル-2-イソプロポキシプロパン酸



1-(2-ブロモエトキシ)-2,4-ジクロロベンゼン 140mg、エチル 3-(3-ヒドロキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパノエート 100 mg、炭酸カリウム 110 mg を N,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、60℃にて終夜攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルにて希釈した。有機層を飽和塩化アンモニウム、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(×2)、および飽和塩化アンモニウムにて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残渣をメタノール 4 ml に溶解し、5N-水酸化ナトリウム 1 ml を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応混合物を 1N-塩酸にて中和し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル 4:1 → 1:2 溶出分画より、標記化合物 83.6mg 得た。

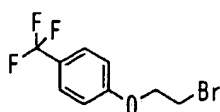
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.02 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.16 (d, J=6.0Hz, 3H) 2.93 (dd, J=8.2, 13.8Hz, 1H) 3.12 (dd, J=3.8, 13.8Hz, 1H) 3.55 (sept, J=6.0Hz, 1H) 4.14 (dd, J=3.8, 8.2Hz, 1H) 4.33-4.38 (m, 4H) 6.81-6.89 (m, 3H) 6.95 (d, J=8.8Hz, 1H) 7.18-7.25 (m, 2H) 7.37 (d, J=2.8Hz, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 435 ( $MNa^+$ )

実施例 34. 3-3-[2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル-2-イソ  
プロポキシプロパン酸

製造例 34a) 1-(2-ブロモエトキシ)-4-トリフルオロメチルベンゼン

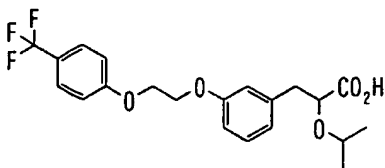


4-ヒドロキシベンゾトリフルオライド 5.0g、1,2-ジブロモエタン 17.4g、および炭酸カリウム 2.6g のアセトン (100mL) 懸濁液を 3 日間加熱還流した。反応液を水および酢酸エチルにて希釈した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化アンモニウム (×2) にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 1.78g を無色油状物として得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$ : 3.66 (t,  $J=6.4$ Hz, 2H) 4.34 (t,  $J=6.4$ Hz, 2H) 6.98 (d,  $J=8.4$ Hz, 2H) 7.56 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H)

実施例 34b) 3-3-[2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル-2-イソ  
プロポキシプロパン酸

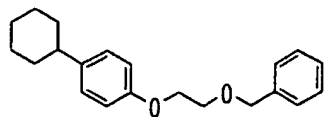


1-(2-ブロモエトキシ)-4-トリフルオロメチルベンゼンを用いて、実施例 33c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 435 ( $MNa^+$ )

実施例 35. 3-3-[2-(4-シクロヘキシルフェノキシ)エトキシ]フェニル-2-イソプロ  
ポキシプロパン酸

製造例 35a) 1-[2-(ベンジルオキシ)エトキシ]-4-シクロヘキシルベンゼン

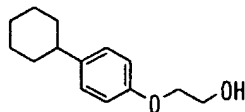


4-シクロヘキシルフェノール 2.5g、ベンジル 2-ブロモエチル エーテル 3.0g、および炭酸カリウム 2.4g の *N,N*-ジメチルホルムアミド (50mL) 懸濁液を 60°C にて 23 時間攪拌した。反応液を水および酢酸エチルにて希釈した。有機層を飽和炭酸カリウム水溶液および飽和塩化アンモニウム (×2) にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 3.9g を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.20-1.44 (m, 5H) 1.70-1.90 (m, 5H) 2.39-2.48 (m, 1H) 3.82 (t, J=4.8Hz, 2H) 4.13 (t, J=4.8Hz, 2H) 4.63 (s, 2H) 6.83-6.88 (m, 2H) 7.09-7.14 (m, 2H) 7.26-7.38 (m, 5H)

製造例 35b) 1-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-シクロヘキシルベンゼン

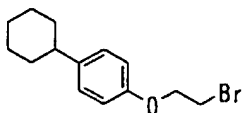


1-[2-(ベンジルオキシ)エトキシ]-4-シクロヘキシルベンゼン 3.2g をエタノール 100mL に溶解し、20%水酸化パラジウム 300mg を加え、水素雰囲気下、室温にて 25 時間攪拌した。触媒を濾去、酢酸エチルにて洗浄した。濾液を減圧留去、残さをトルエン (×2) にて共沸し、標記化合物 2.34g を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.17-1.44 (m, 5H) 1.70-1.90 (m, 5H) 2.40-2.50 (m, 1H) 3.62 (t, J=6.4Hz, 2H) 4.27 (t, J=6.4Hz, 2H) 6.82-6.87 (m, 2H) 7.11-7.15 (m, 2H)

製造例 35c) 1-(2-ブロモエトキシ)-4-シクロヘキシルベンゼン

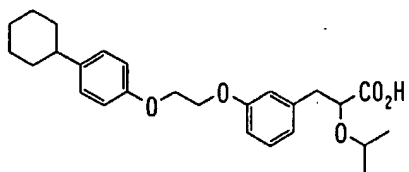


製造例 3c) の化合物は、製造例 33b) と同様の方法で合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.17-1.44 (m, 5H) 1.70-1.90 (m, 5H) 2.40-2.50 (m, 1H) 3.62 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H) 4.27 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H) 6.82-6.87 (m, 2H) 7.11-7.15 (m, 2H)

実施例 35d) 3-3-[2-(4-シクロヘキシルフェノキシ)エトキシ]フェニル-2-イソプロポキシプロパン酸



1-(2-ブロモエトキシ)-4-シクロヘキシルベンゼンを用いて、実施例 33c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

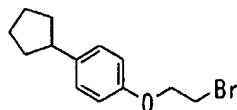
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.02 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.16 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.19-1.45 (m, 5H) 1.70-1.90 (m, 5H) 2.41-2.50 (m, 1H) 2.92 (dd,  $J=8.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.12 (dd,  $J=4.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.54 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 4.13 (dd,  $J=4.0, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 4.30 (brs, 4H) 6.82-6.91 (m, 4H) 7.11-7.16 (m, 2H) 7.19-7.24 (m, 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 449 ( $\text{MNa}^+$ )

実施例 36. 3-3-[2-(4-シクロペンチルフェノキシ)エトキシ]フェニル-2-イソプロポキシプロパン酸

製造例 36a) 1-(2-ブロモエトキシ)-4-シクロペンチルベンゼン



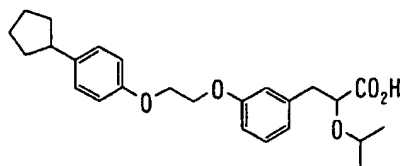
シクロペンチルフェノールを用いて、製造例 35a)、35b)、35c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.48-1.84 (m, 6H) 2.00-2.08 (m, 2H) 2.90-2.98 (m, 1H) 3.63 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ ,

2H) 4.27 (t, J=6.4Hz, 2H) 6.83-6.86 (m, 2H) 7.14-7.18 (m, 2H)

実施例 36b) 3-3-[2-(4-シクロヘキシルフェノキシ)エトキシ]フェニル-2-イソ  
プロポキシプロパン酸

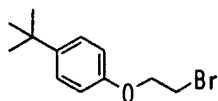


1-(2-ブロモエトキシ)-4-シクロペンチルベンゼンを用いて、実施例 33c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 435 ( $MNa^+$ )

実施例 37. 3-3-[2-(4-第三ブチルフェノキシ)エトキシ]フェニル-2-イソプロポキシ  
シプロパン酸

製造例 37a) 1-(2-ブロモエトキシ)-4-第三ブチルベンゼン

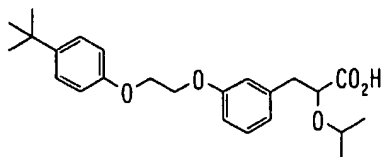


4-第三ブチルフェノールを用いて、製造例 35a)、35b)、35c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$ : 1.31 (s, 9H) 3.64 (t, J=6.4Hz, 2H) 4.29 (t, J=6.4Hz, 2H) 6.84-6.89 (m, 2H) 7.30-7.34 (m, 2H)

実施例 37b) 3-3-[2-(4-第三ブチルフェノキシ)エトキシ]フェニル-2-イソプロ  
ポキシプロパン酸



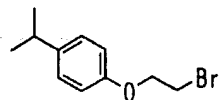
1-(2-ブロモエトキシ)-4-第三ブチルベンゼンを用いて、実施例 33c) と同様に処

理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 423 ( $MNa^+$ )

実施例 38. 3-3-[2-(4-イソプロピルフェノキシ)エトキシ]フェニル-2-イソプロポキシプロパン酸

製造例 38a) 1-(2-ブロモエトキシ)-4-イソプロピルベンゼン

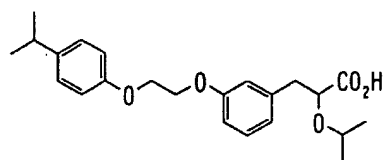


4-イソプロピルフェノールを用いて、製造例 35a)、35b)、35c)と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$ : 1.23 (d,  $J=6.8$ Hz, 6H) 2.87 (sept,  $J=6.8$ Hz, 1H) 3.63 (t,  $J=6.4$ Hz, 2H) 4.27 (t,  $J=6.4$ Hz, 2H) 6.83-6.88 (m, 2H) 7.13-7.17 (m, 2H)

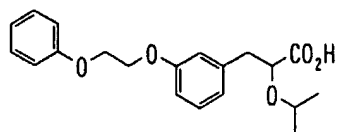
実施例 38b) 3-3-[2-(4-イソプロピルルフェノキシ)エトキシ]フェニル-2-イソプロポキシプロパン酸



1-(2-ブロモエトキシ)-4-イソプロピルベンゼンを用いて、実施例 33c)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 409 ( $MNa^+$ )

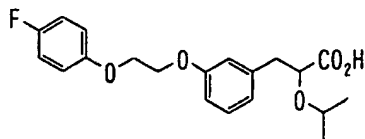
実施例 39. 3-3-[2-(フェノキシ)エトキシ]フェニル-2-イソプロポキシプロパン酸



2-(ブロモエトキシ)ベンゼンを用いて、実施例 33c)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 367 (MNa<sup>+</sup>)

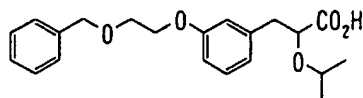
実施例 40. 3-3-[2-(4-フルオロフェノキシ)エトキシ]フェニル-2-イソプロポキシ  
プロパン酸



1-(2-ブロモエトキシ)-4-フルオロベンゼンを用いて、実施例 33c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 385 (MNa<sup>+</sup>)

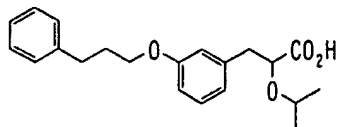
実施例 41. 3-3-[2-(4-ベンジルオキシ)エトキシ]フェニル-2-イソプロポキシプロ  
パン酸



1-[(2-ブロモエトキシ)メチル]ベンゼンを用いて、実施例 33c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 381 (MNa<sup>+</sup>)

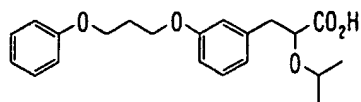
実施例 42. 2-イソプロポキシ-3-[3-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]プロパン酸



3-フェニルプロピルプロミドを用いて、実施例 33c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 365 (MNa<sup>+</sup>)

実施例 43. 2-イソプロポキシ-3-[3-(3-フェノキシプロポキシ)フェニル]プロパン  
酸



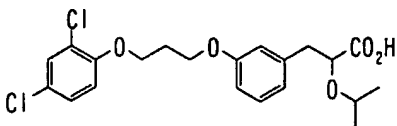
1-(3-ブロモプロポキシ)ベンゼンを用いて、実施例 33c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.01 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.15 (d, J=6.0Hz, 3H) 2.26 (quint, J=6.0Hz, 2H) 2.90 (dd, J=8.8, 13.8Hz, 1H) 3.10 (dd, J=3.6, 13.8Hz, 1H) 3.52 (sept, J=6.0Hz, 1H) 4.10-4.19 (m, 5H) 6.89-6.96 (m, 3H) 6.78-6.85 (m, 3H) 7.20 (t, J=8.2Hz, 1H) 7.25-7.31 (m, 2H)

MS *m/e* (ESI) 381 (MNa<sup>+</sup>)

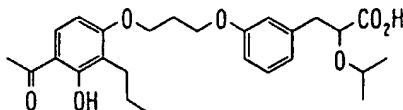
実施例 44. 3-[3-[3-(2,4-ジクロロフェノキシ)プロポキシ]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



1-(3-ブロモプロポキシ)-2,4-ジクロロベンゼンを用いて、実施例 33c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 449 (MNa<sup>+</sup>)

実施例 45. 3-[3-[3-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロポキシフェノキシ)プロポキシ]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸

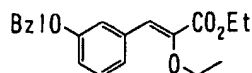


1-[4-(3-ブロモプロポキシ)-2-ヒドロキシ-3-プロピルフェニル]-1-エタノールを用いて、実施例 33c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

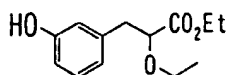
MS *m/e* (ESI) 481 (MNa<sup>+</sup>)

実施例 46. 3-3-[2-(2,4-ジクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル]-2-エトキシプロ

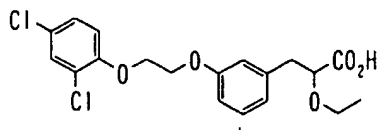


パン酸製造例 46a) エチル (E, Z)-3-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-エトキシ-2-プロ  
ペノエート

エチル 2-(ジエトキシフオスフォリル)-2-エトキシアセテート 3.6 g をテトラヒドロフランに溶解し、60% 水素化ナトリウム 520mg を加え、10 分間攪拌した。3-ベンジルオキシベンズアルデヒド 2.5g の N,N-ジメチルホルムアミド 10ml 溶液を加え、室温にて終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルにて希釈した。有機層に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えたところエマルジョンを形成したため、セライト濾過した。濾液をジエチルエーテルおよび飽和塩化アンモニウム水溶液にて希釈した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濃縮し、標記化合物 4.5g を得た。

製造例 46b) エチル 2-エトキシ-3-(3-ヒドロキシフェニル)プロパノエート

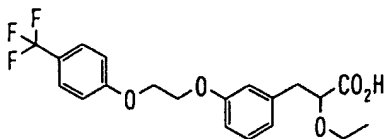
エチル (E, Z)-3-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-エトキシ-2-プロペノエート 4.5g を酢酸エチルにて溶解し、10%パラジウム炭素 450mg を加え、水素雰囲気下室温にて終夜攪拌した。反応液をセライト濾過し濾液を減圧濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル 5:1 溶出分画より、標記化合物 3.7g を得た。δ: 1.16 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.23 (t, J=7.2Hz, 3H) 2.95-2.98 (m, 2H) 3.37 (dq, J=7.2, 9.2Hz, 1H) 3.61 (dq, J=7.2, 9.2Hz, 1H) 4.02 (dd, J=5.6, 7.6Hz, 1H) 4.18 (q, J=7.2Hz, 2H) 5.14 (s, 1H) 6.69-6.73 (m, 1H) 6.74-6.76 (m, 1H) 6.79-6.82 (m, 1H) 7.15 (t, J=8.0Hz, 1H)

実施例 46c) 3-[3-[2-(2,4-ジクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル]-2-エトキシ  
プロパン酸

1-(2-ブロモエトキシ)-2,4-ジクロロベンゼン、エチル 2-エトキシ-3-(3-ヒドロキシフェニル)プロパノエートを用いて、実施例 33c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 421 ( $MNa^+$ )

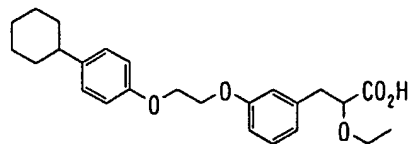
実施例 47. 3-3-[2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル-2-エトキシプロパン酸



1-(2-ブロモエトキシ)-4-トリフルオロメチルベンゼンを用いて、実施例 46c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 421 ( $MNa^+$ )

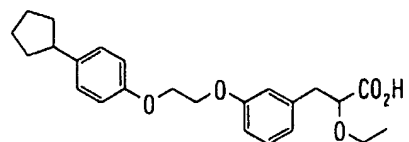
実施例 48. 3-3-[2-(4-シクロヘキシルフェノキシ)エトキシ]フェニル-2-エトキシプロパン酸



1-(2-ブロモエトキシ)-4-シクロヘキシルベンゼンを用いて、実施例 46c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 435 ( $MNa^+$ )

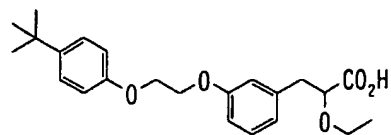
実施例 49. 3-3-[2-(4-シクロペンチルフェノキシ)エトキシ]フェニル-2-エトキシプロパン酸



1-(2-ブロモエトキシ)-4-シクロペンチルベンゼンを用いて、実施例 46c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 421 ( $MNa^+$ )

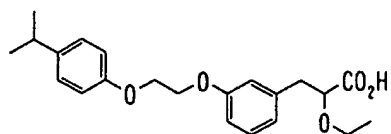
実施例 50. 3-3-[2-(4-第三ブチルフェノキシ)エトキシ]フェニル-2-エトキシプロパン酸



1-(2-ブロモエトキシ)-4-第三ブチルベンゼンを用いて、実施例 46c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 409 ( $MNa^+$ )

実施例 51. 3-3-[2-(4-イソプロピルフェノキシ)エトキシ]フェニル-2-エトキシプロパン酸

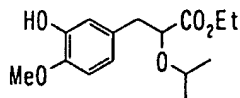


1-(2-ブロモエトキシ)-4-イソプロピルベンゼンを用いて、実施例 46c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 395 ( $MNa^+$ )

実施例 52. 3-[3-[2-(2,4-ジクロロフェノキシ)エトキシ]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸

製造例 52a) エチル 3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパノエート

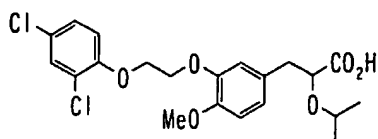


3-ベンジルオキシ-4-メトキシベンズアルデヒド、エチル 2-(ジエトキシフォスフォリル)-2-イソプロポキシアセテートを用いて、製造例 46b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

$\delta$ : 0.99 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.16 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.23 (t,  $J=7.2$ Hz, 3H) 2.85

(dd,  $J=8.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.91 (dd,  $J=4.8, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.45-3.55 (m, 1H) 3.87 (s, 3H) 4.01 (dd,  $J=4.8, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 4.14-4.20 (m, 2H) 5.55 (s, 1H) 6.70-6.78 (m, 2H) 6.84 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H)

実施例 52b) 3-[3-[2-(2,4-ジクロロフェノキシ)エトキシ]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



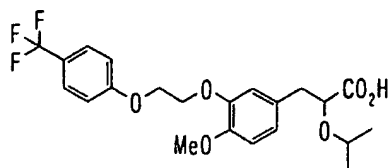
1-(2-ブロモエトキシ)-2,4-ジクロロベンゼン、エチル 3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパノエートを用いて、実施例 33c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.04 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.16 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.89 (dd,  $J=8.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.07 (dd,  $J=4.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.56 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.84 (s, 3H) 4.13 (dd,  $J=4.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 4.37-4.44 (m, 4H) 6.83 (s, 1H) 6.83 (d,  $J=1.2\text{Hz}$ , 1H) 6.91 (d,  $J=1.2\text{Hz}$ , 1H) 6.98 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H) 7.18 (dd,  $J=2.6, 8.6\text{Hz}$ , 1H) 7.37 (d,  $J=2.6\text{Hz}$ , 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 465 ( $\text{MNa}^+$ )

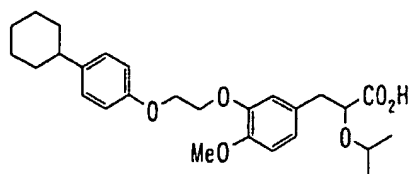
実施例 53. 3-[3-[2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)エトキシ]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



1-(2-ブロモエトキシ)-4-トリフルオロメチルベンゼンを用いて、実施例 52b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 465 ( $\text{MNa}^+$ )

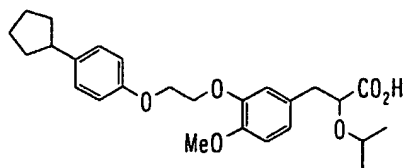
実施例 54. 3-[3-[2-(4-シクロヘキシルフェノキシ)エトキシ]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸

ル|2-イソプロポキシプロパン酸

1-(2-ブロモエトキシ)-4-シクロヘキシルベンゼンを用いて、実施例 52b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 479 ( $MNa^+$ )

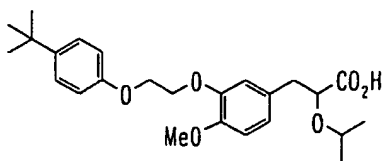
実施例 55. 3-[3-[2-(4-シクロペンチルフェノキシ)エトキシ]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



1-(2-ブロモエトキシ)-4-シクロペンチルベンゼンを用いて、実施例 52b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 465 ( $MNa^+$ )

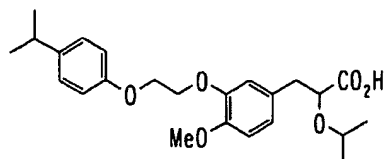
実施例 56. 3-[3-[2-(4-第三ブチルフェノキシ)エトキシ]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



1-(2-ブロモエトキシ)-4-第三ブチルベンゼンを用いて、実施例 52b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 453 ( $MNa^+$ )

実施例 57. 3-[3-[2-(4-イソプロピルフェノキシ)エトキシ]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸

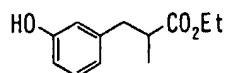


1-(2-ブロモエトキシ)-4-イソプロピルベンゼンを用いて、実施例 52b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 439 ( $MNa^+$ )

実施例 58. 3-[3-[2-(2,4-ジクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル]-2-メチルプロパン酸

製造例 58a) エチル 3-(3-ヒドロキシフェニル)-2-メチルプロパノエート

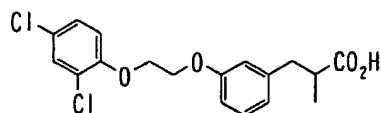


3-ベンジルオキシベンズアルデヒド、エチル 2-(ジエトキシフォスホリル)-2-メチルアセテートを用いて、製造例 46a)、46b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$ : 1.15 (d,  $J=6.8$ Hz, 3H) 1.20 (t,  $J=7.2$ Hz, 3H) 2.62 (dd,  $J=7.6, 13.2$ Hz, 1H) 2.67-2.76 (m, 1H) 2.96 (dd,  $J=7.2, 13.2$ Hz, 1H) 4.10 (q,  $J=7.2$ Hz, 2H) 5.28 (s, 1H) 6.66-6.70 (m, 2H) 6.72-6.75 (m, 1H) 7.14 (t,  $J=6.8$ Hz, 1H)

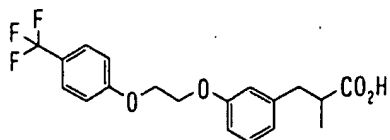
実施例 58b) 3-[3-[2-(2,4-ジクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル]-2-メチルプロパン酸



1-(2-ブロモエトキシ)-2,4-ジクロロベンゼン、エチル 3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-2-メチルプロパノエートを用いて、実施例 33c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 391 ( $MNa^+$ )

実施例 59. 3-[3-[2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル]-2-

メチルプロパン酸

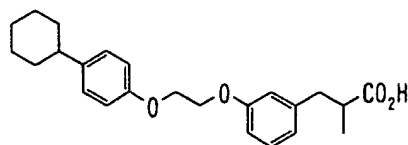
1-(2-ブロモエトキシ)-4-トリフルオロメチルベンゼンを用いて、実施例 58b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.18 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H) 2.64 (dd,  $J=8.0, 13.6\text{Hz}$ , 1H) 2.72-2.81 (m, 1H) 3.05 (dd,  $J=6.8, 13.6\text{Hz}$ , 1H) 4.30-4.37 (m, 4H) 6.77-6.84 (m, 3H) 6.99-7.04 (m, 2H) 7.19-7.24 (m, 1H) 7.53-7.58 (m, 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 391 ( $\text{MNa}^+$ )

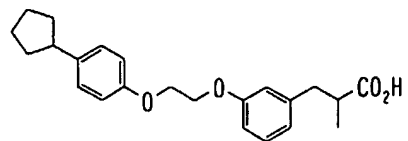
実施例 60. 3-[3-[2-(4-シクロヘキシルフェノキシ)エトキシ]フェニル]-2-メチルプロパン酸



1-(2-ブロモエトキシ)-4-シクロヘキシルベンゼンを用いて、実施例 58b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 405 ( $\text{MNa}^+$ )

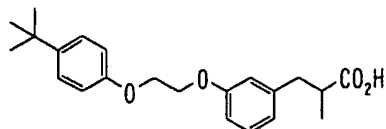
実施例 61. 3-[3-[2-(4-シクロペンチルフェノキシ)エトキシ]フェニル]-2-メチルプロパン酸



1-(2-ブロモエトキシ)-4-シクロペンチルベンゼンを用いて、実施例 58b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 391 ( $\text{MNa}^+$ )

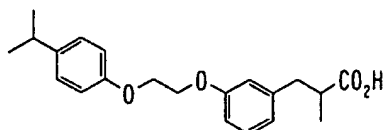
実施例 62. 3-[3-[2-(4-第三ブチルフェノキシ)エトキシ]フェニル]-2-メチルプロパン酸



1-(2-ブロモエトキシ)-4-第三ブチルベンゼンを用いて、実施例 58b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 379 ( $MNa^+$ )

実施例 63. 3-[3-[2-(4-イソプロピルフェノキシ)エトキシ]フェニル]-2-メチルプロパン酸

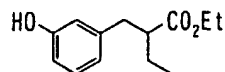


1-(2-ブロモエトキシ)-4-イソプロピルベンゼンを用いて、実施例 58b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 365 ( $MNa^+$ )

実施例 64. 3-[3-[2-(2,4-ジクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル]-2-エチルプロパン酸

製造例 64a) エチル 3-(3-ヒドロキシフェニル)-2-エチルプロパノエート



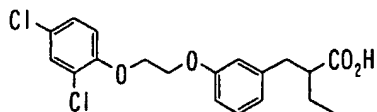
3-ベンジルオキシベンズアルデヒド、エチル 2-(ジエトキシフスフォルル)-2-エチルアセテートを用いて、製造例 46a)、46b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$ : 0.92 (t,  $J=7.2$ Hz, 3H) 1.16 (t,  $J=7.2$ Hz, 3H) 1.50-1.70 (m, 2H) 2.53-2.60 (m, 1H) 2.70 (dd,  $J=6.4, 13.6$ Hz, 1H) 2.87 (dd,  $J=8.6, 13.6$ Hz, 1H) 4.08 (q,  $J=7.2$ Hz, 2H) 5.26 (s, 1H) 6.64-6.69 (m, 2H) 6.71-6.75 (m, 1H) 7.14 (t,  $J=7.8$ Hz, 1H)



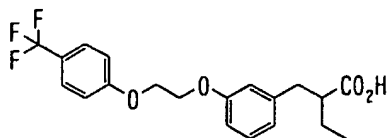
実施例 64b) 3-[3-[2-(2,4-ジクロロフェノキシ)エトキシ]フェニル]-2-エチルプロパン酸



1-(2-ブロモエトキシ)-2,4-ジクロロベンゼン、エチル 3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-2-エチルプロパノエートを用いて、実施例 33c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 405 ( $MNa^+$ )

実施例 65. 3-[3-[2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)エトキシ]フェニル]-2-エチルプロパン酸



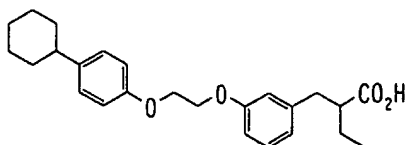
1-(2-ブロモエトキシ)-4-トリフルオロメチルベンゼンを用いて、実施例 64b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$ : 0.95 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H) 1.53-1.72 (m, 2H) 2.57-2.65 (m, 1H) 2.73 (dd,  $J=6.8, 13.6$  Hz, 1H) 2.96 (dd,  $J=8.0, 13.6$  Hz, 1H) 4.29-4.36 (m, 4H) 6.77-6.82 (m, 3H) 6.99-7.03 (m, 2H) 7.18-7.23 (m, 1H) 7.53-7.58 (m, 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 405 ( $MNa^+$ )

実施例 66. 3-[3-[2-(4-シクロヘキシルフェノキシ)エトキシ]フェニル]-2-エチルプロパン酸

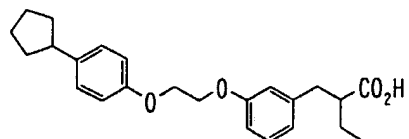


1-(2-ブロモエトキシ)-4-シクロヘキシルベンゼンを用いて、実施例 64b) と同様

に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 419 ( $MNa^+$ )

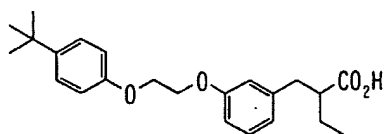
実施例 67. 3-[3-[2-(4-シクロペンチルフェノキシ)エトキシ]フェニル]-2-エチルプロパン酸



1-(2-ブロモエトキシ)-4-シクロペンチルベンゼンを用いて、実施例 64b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 405 ( $MNa^+$ )

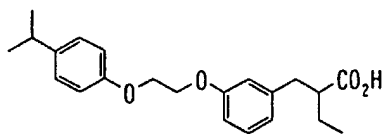
実施例 68. 3-[3-[2-(4-第三ブチルフェノキシ)エトキシ]フェニル]-2-エチルプロパン酸



1-(2-ブロモエトキシ)-4-第三ブチルベンゼンを用いて、実施例 64b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 393 ( $MNa^+$ )

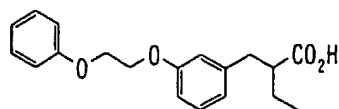
実施例 69. 3-[3-[2-(4-イソプロピルフェノキシ)エトキシ]フェニル]-2-エチルプロパン酸



1-(2-ブロモエトキシ)-4-イソプロピルベンゼンを用いて、実施例 64b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 379 ( $MNa^+$ )

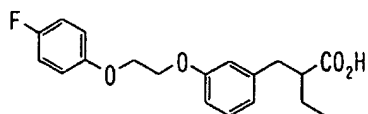
実施例 70. 3-[3-[2-(フェノキシ)エトキシ]フェニル]-2-エチルプロパン酸



1-(2-ブロモエトキシ)ベンゼンを用いて、実施例 64b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 337 ( $MNa^+$ )

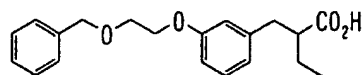
実施例 71. 3-3-[2-(4-フルオロフェノキシ)エトキシ]フェニル-2-エチルプロパン酸



1-(2-ブロモエトキシ)-4-フルオロベンゼンを用いて、実施例 64b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 355 ( $MNa^+$ )

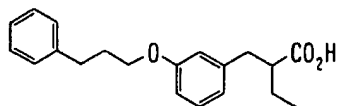
実施例 72. 3-3-[2-(4-ベンジルオキシ)エトキシ]フェニル-2-エチルプロパン酸



1-[(2-ブロモエトキシ)メチル]ベンゼンを用いて、実施例 64b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 351 ( $MNa^+$ )

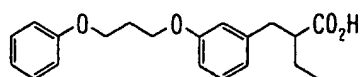
実施例 73. 2-エチル-3-[3-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]プロパン酸



3-フェニルプロピルブロミドを用いて、実施例 64b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 335 ( $MNa^+$ )

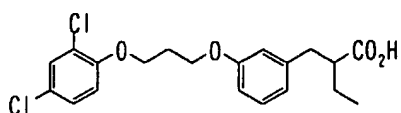
実施例 74. 2-エチル-3-[3-(3-フェノキシプロポキシ)フェニル]プロパン酸



1-(3-プロモプロポキシ)ベンゼンを用いて、実施例 64b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 351 ( $MNa^+$ )

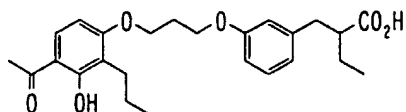
実施例 75. 3-[3-[3-(2,4-ジクロロフェノキシ)プロポキシ]フェニル]-2-エチルプロパン酸



1-(3-プロモプロポキシ)-2,4-ジクロロベンゼンを用いて、実施例 64b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 419 ( $MNa^+$ )

実施例 76. 3-[3-[3-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロポキシフェノキシ)プロポキシ]フェニル]-2-エチルプロパン酸

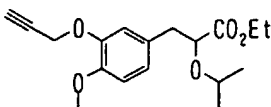


1-[4-(3-プロモプロポキシ)-2-ヒドロキシ-3-プロピルフェニル]-1-エタノールを用いて、実施例 64b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 451 ( $MNa^+$ )

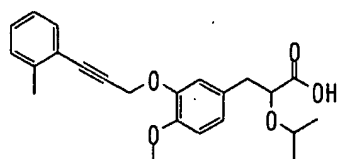
実施例 77. 2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-[3-(2-メチルフェニル)-2-プロピニル]オキシフェニル)プロパン酸

製造例 77a) エチル 2-イソプロポキシ-3-[3-(2-プロピニルオキシ)-4-メトキシフェニル]プロパノエート



エチル 3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-2-イソプロパノエート 685mg を N,N-ジメチルホルムアミド 10ml に溶解し、プロパルギルブロミド 350mg、炭酸カリウム 500mg を加え室温にて 3 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルにて希釈し、水、1N 塩酸にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過、溶媒留去後、標記化合物 660mg を得た。

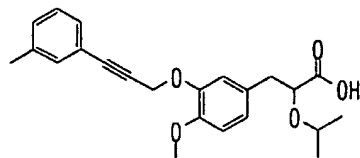
実施例 77b) 2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-[3-(2-メチルフェニル)-2-プロピニル]オキシフェニル)プロパン酸



エチル 2-イソプロポキシ-3-[3-(2-プロピニルオキシ)フェニル]プロパノエート 15.5mg、2-イオドトルエン 20mg、よう化銅 5mg、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム 5mg、トリエチルアミン 50  $\mu$ l を N,N-ジメチルホルムアミド 0.2ml に溶解し窒素雰囲気下、室温にて 2 日間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルにて希釈し、水、1N 塩酸にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過、溶媒留去後、エチル 2-イソプロポキシ-3-(3-[3-(2-メチルフェニル)-2-プロピニル]オキシフェニル)プロパノエートを得た。このものをエタノール 0.4ml に溶解し、5N-水酸化ナトリウム 0.1ml を加え、室温にて終夜放置した。反応液に 1N-塩酸を加えて酸性にし酢酸エチルにて抽出した。残渣を逆層系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 1.10mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 383 ( $MH^+$ )

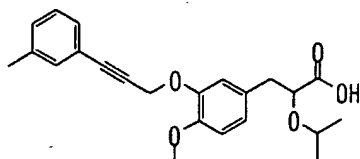
実施例 78. 2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-[3-(3-メチルフェニル)-2-プロピニル]オキシフェニル)プロパン酸



3-イオドトルエンを用いて、実施例 77b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 383 ( $MH^+$ )

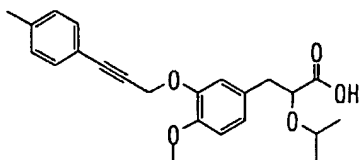
実施例 79. 2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-[3-(3-メチルフェニル)-2-プロピニル]オキシフェニル)プロパン酸



3-イオドトルエンを用いて、実施例 77b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 383 ( $MH^+$ )

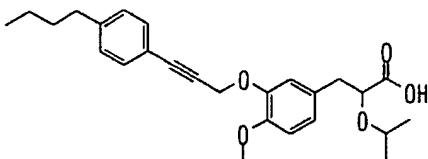
実施例 80. 2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-[3-(4-メチルフェニル)-2-プロピニル]オキシフェニル)プロパン酸



4-イオドトルエンを用いて、実施例 77b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 383 ( $MH^+$ )

実施例 81. 2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-[3-(4-ブチルフェニル)-2-プロピニル]オキシフェニル)プロパン酸

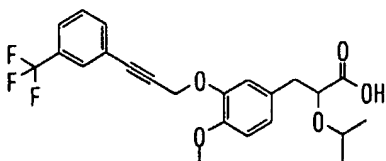


4-ブチルイオドベンゼンを用いて、実施例 77b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 425 ( $MH^+$ )

実施例 82. 2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-[3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロピニル]オキシフェニル)プロパン酸

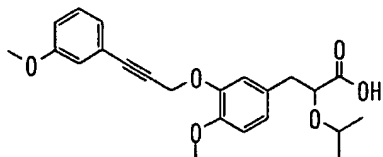
ル) -2-プロピニル] オキシフェニル) プロパン酸



3-イオドベンゾトリフルオリドを用いて、実施例 77b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 437 ( $MH^+$ )

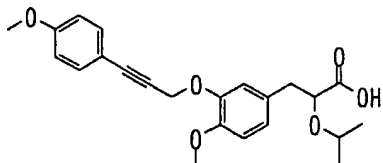
実施例 83. 2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-[3-(3-メトキシフェニル)-2-プロピニル]オキシフェニル)プロパン酸



3-メトキシイオドベンゼンを用いて、実施例 77b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 399 ( $MH^+$ )

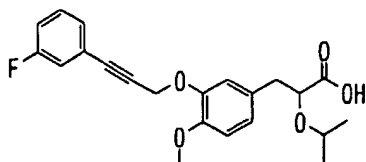
実施例 84. 2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-[3-(4-メトキシフェニル)-2-プロピニル]オキシフェニル)プロパン酸



4-メトキシイオドベンゼンを用いて、実施例 77b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 399 ( $MH^+$ )

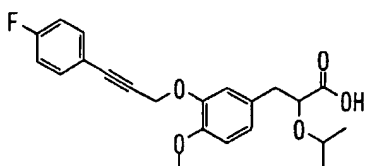
実施例 85. 2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-[3-(3-フルオロフェニル)-2-プロピニル]オキシフェニル)プロパン酸



3-フルオロイオドベンゼンを用いて、実施例 77b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 387 ( $MH^+$ )

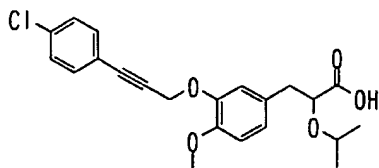
実施例 86. 2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-[3-(4-フルオロフェニル)-2-プロピニル]オキシフェニル)プロパン酸



4-フルオロイオドベンゼンを用いて、実施例 77b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 387 ( $MH^+$ )

実施例 87. 2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-[3-(4-クロロフェニル)-2-プロピニル]オキシフェニル)プロパン酸

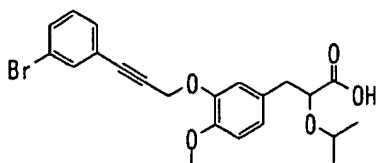


4-クロロイオドベンゼンを用いて、実施例 77b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 403 ( $MH^+$ )

実施例 88. 2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-[3-(3-ブロモフェニル)-2-プロピニル]オキシフェニル)プロパン酸

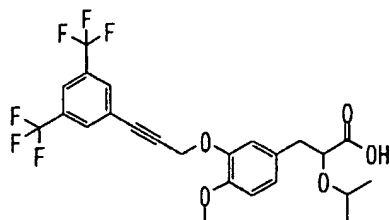




3-ブロモイodobenzenを用いて、実施例 77b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 447 ( $MH^+$ )

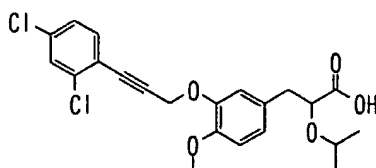
実施例 89. 2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-[3-(3,5-ビストリフルオロメチルフェニル)-2-プロピニル]オキシフェニル)プロパン酸



3,5-ビストリフルオロメチルイodobenzenを用いて、実施例 77b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 505 ( $MH^+$ )

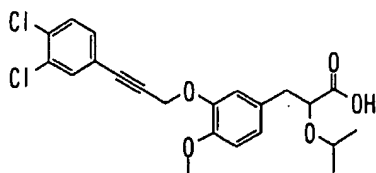
実施例 90. 2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-[3-(2,4-ジクロロフェニル)-2-プロピニル]オキシフェニル)プロパン酸



2,4-ジクロロイodobenzenを用いて、実施例 77b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 437 ( $MH^+$ )

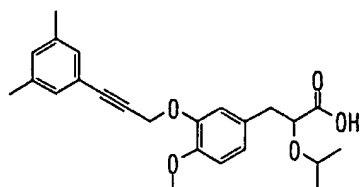
実施例 91. 2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-[3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-プロピニル]オキシフェニル)プロパン酸



3, 4-ジクロロイオドベンゼンを用いて、実施例 77b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 437 ( $MH^+$ )

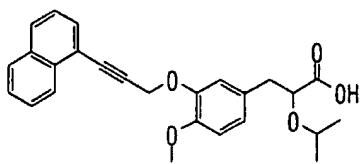
実施例 92. 2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-[3-(3,5-ジメチルフェニル)-2-プロピニル]オキシフェニル)プロパン酸



3, 5-ジメチルイオドベンゼンを用いて、実施例 77b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 397 ( $MH^+$ )

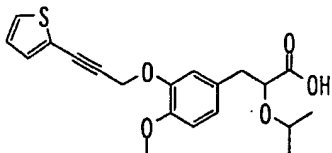
実施例 93. 2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-[3-(1-ナフチル)-2-プロピニル]オキシフェニル)プロパン酸



1-イオドナフタレンを用いて、実施例 77b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 419 ( $MH^+$ )

実施例 94. 2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-[3-(2-チエニル)-2-プロピニル]オキシフェニル)プロパン酸

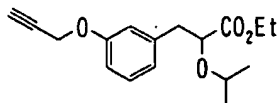


2-イオドチオフェンを用いて、実施例 77b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 375 ( $MH^+$ )

実施例 95. 2-イソプロポキシ-3-(3-[3-(4-メチルフェニル)-2-プロピニル]オキシフェニル)プロパン酸

製造例 95a) エチル 2-イソプロポキシ-3-[3-(2-プロピニルオキシ)フェニル]プロパノエート

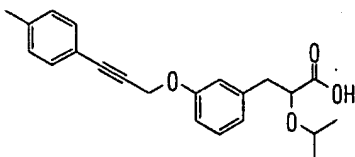


エチル 3-(3-ヒドロキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパノエートを用いて、製造例 77a) と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$ : 0.96 (d,  $J=6.4$ Hz, 3H) 1.16 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.25 (t,  $J=7.2$ Hz, 3H) 2.51 (t,  $J=2.4$ Hz, 1H) 2.92 (dd,  $J=8.8, 14.0$ Hz, 1H) 2.99 (dd,  $J=4.8, 13.6$ Hz, 1H) 3.51 (Sept,  $J=6.4$ Hz, 1H) 4.05 (dd,  $J=4.4, 8.8$ Hz, 1H) 4.14-4.23 (m, 2H) 4.68 (d,  $J=2.4$ Hz, 2H) 6.83-6.86 (m, 1H) 6.88-6.90 (m, 1H) 6.90 (s, 1H) 7.21 (dt,  $J=0.8, 8.0$ Hz, 1H)

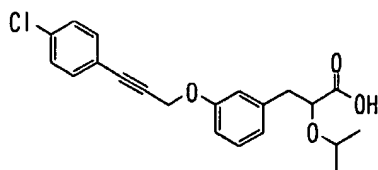
実施例 95b) 2-イソプロポキシ-3-(3-[3-(4-メチルフェニル)-2-プロピニル]オキシフェニル)プロパン酸



4-イオドトルエンを用いて、実施例 77b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 353 ( $MH^+$ )

実施例 96. 2-イソプロポキシ-3-(3-[3-(4-クロロフェニル)-2-プロピニル]オキシフェニル)プロパン酸



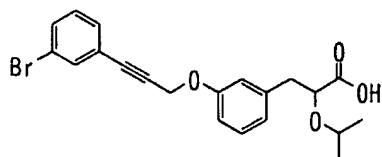
4-イオドクロロベンゼンを用いて、実施例 77b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$ : 0.99 (d,  $J=6.4$ Hz, 3H) 1.13 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 2.93 (dd,  $J=8.4, 14.0$ Hz, 1H) 3.13 (dd,  $J=3.6, 13.6$ Hz, 1H) 3.52 (Sept,  $J=6.4$ Hz, 1H) 4.14 (dd,  $J=3.6, 8.4$ Hz, 1H) 4.89 (s, 2H) 6.87-6.93 (m, 3H) 7.22-7.30 (m, 3H) 7.36 (d,  $J=8.4$ Hz, 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 373 ( $MH^+$ )

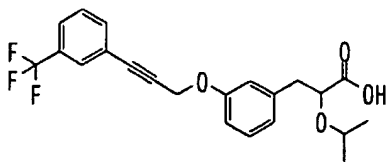
実施例 97. 2-イソプロポキシ-3-(3-[3-(3-ブロモフェニル)-2-プロピニル]オキシフェニル)プロパン酸



3-ブロモイodobenzenを用いて、実施例 77b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 417 ( $MH^+$ )

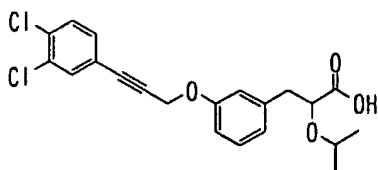
実施例 98. 2-イソプロポキシ-3-(3-[3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロピニル]オキシフェニル)プロパン酸



3-イオドベンゾトリフルオリドを用いて、実施例 77b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 407 ( $MH^+$ )

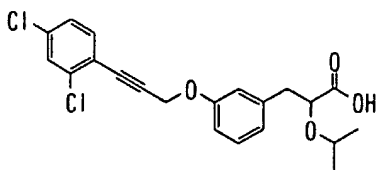
実施例 99. 2-イソプロポキシ-3-(3-{3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-プロピニル}  
オキシフェニル) プロパン酸



3,4-ジクロロイオドベンゼンを用いて、実施例 77b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 407 ( $MH^+$ )

実施例 100. 2-イソプロポキシ-3-(3-{3-(2,4-ジクロロフェニル)-2-プロピニル}  
オキシフェニル) プロパン酸



2,4-ジクロロイオドベンゼンを用いて、実施例 77b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

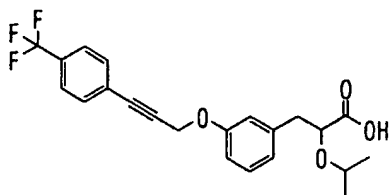
$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$ : 0.99 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.14 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 2.92 (dd,  $J=8.4, 14.0$ Hz, 1H)  
3.13 (dd,  $J=3.6, 14.0$ Hz, 1H) 3.52 (Sept,  $J=6.0$ Hz, 1H) 4.14 (dd,  $J=3.6, 8.0$ Hz,  
1H) 4.94 (s, 2H) 6.89 (d,  $J=7.6$ Hz, 1H) 6.91-6.95 (m, 2H) 7.19 (dd,  $J=2.0, 8.4$ Hz,

<sup>1</sup>H) 7.24 (dd, J=7.2, 8.8Hz, 1H) 7.39 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.40 (d, J=2.0Hz, 1H)

MS *m/e*(ESI) 407 (MH<sup>+</sup>)

実施例 101. 2-イソプロポキシ-3-(3-[3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロピニル]オキシフェニル)プロパン酸

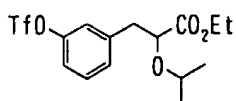


4-イオドベンゾトリフルオリドを用いて、実施例 77b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e*(ESI) 407 (MH<sup>+</sup>)

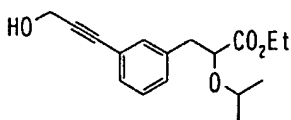
実施例 102. 2-イソプロポキシ-3-(3-[3-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-1-プロピニルフェニル]プロパン酸

製造例 102a) エチル 2-イソプロポキシ-3-(3-[(トリフルオロメチル)スルフォニル]オキシフェニル)プロパノエート



エチル 3-(3-ヒドロキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパノエート 688mg をジクロロメタンに溶解し、トリエチルアミン 600μl、4-ジメチルアミノピリジン 15mg、N,N-ビストリフルオロメタンスルフォニルアニリン 1.045g を加えた。室温にて終夜攪拌し、溶媒を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製しヘキサン - 酢酸エチル 10 : 1 溶出分画より、標記化合物 1.132g を得た。

製造例 102b) エチル 3-[3-(3-ヒドロキシ-1-プロピニル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエート

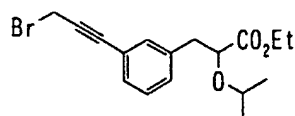


エチル 2-イソプロポキシ-3-(3-[(トリフルオロメチル)スルフォニル]オキシフェニル)プロパノエート 550mg を N,N-ジメチルホルムアミド 5ml に溶解し、プロパルギルアルコール 160mg、よう化銅 13mg、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム 83mg、トリエチルアミン 1ml を加えた。窒素雰囲気下、50℃にて 4 時間攪拌し、反応混合物を酢酸エチルにて希釈し、水、1N 塩酸にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過、溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製しヘキサン - 酢酸エチル 4 : 1→2 : 1 溶出分画より、標記化合物 184mg を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 0.94 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.15 (d, J=6.4Hz, 3H) 1.24 (t, J=7.6Hz, 3H) 1.70 (t, J=6.0Hz, 1H) 2.90 (dd, J=8.8, 14.0Hz, 1H) 2.98 (dd, J=4.8, 14.0Hz, 1H) 3.49 (Sept, J=6.0Hz, 1H) 4.02 (dd, J=4.8, 8.4Hz, 1H) 4.14-4.22 (m, 2H) 4.50 (d, J=5.6Hz, 2H) 7.22-7.25 (m, 2H) 7.27-7.34 (m, 2H)

製造例 102c) エチル 3-[3-(3-ブロモ-1-プロピニル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエート



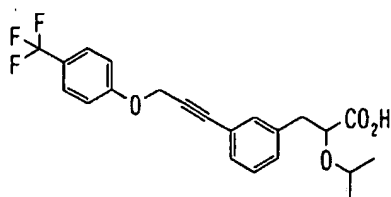
エチル 3-[3-(3-ヒドロキシ-1-プロピニル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエート 184mg をジメトキシエタン 4ml に溶解し、3 臭化リン 50μl を加えた。室温にて終夜攪拌し、反応混合物を酢酸エチルにて希釈し、水、1N 塩酸にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過、溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製しヘキサン - 酢酸エチル 20 : 1 溶出分画より、標記化合物 209mg を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 0.94 (d, J=6.4Hz, 3H) 1.15 (d, J=6.4Hz, 3H) 1.24 (t, J=7.2Hz, 3H) 2.90 (dd, J=8.4, 14.0Hz, 1H) 2.98 (dd, J=4.8, 13.6Hz, 1H) 3.47 (Sept, J=6.0Hz, 1H) 4.02 (dd, J=4.8, 8.8Hz, 1H) 4.14-4.22 (m, 2H) 4.16 (s, 2H) 7.23-7.25 (m, 2H)

7.30-7.35 (m, 2H)

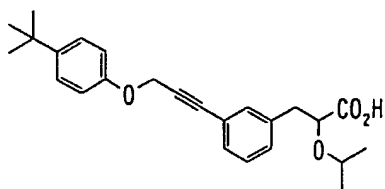
実施例 102d) 2-イソプロポキシ-3-(3-3-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-1-プロピニルフェニル)プロパン酸



エチル 3-[3-(3-ブromo-1-プロピニル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエート 10mg を N,N-ジメチルホルムアミド 0.3ml に溶解し 4-ヒドロキシベンゾトリフルオリド 10mg、炭酸カリウム 20mg を加えた。室温にて終夜攪拌し、反応混合物を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。有機層を溶媒留去後、このものをのものをエタノール 0.4ml に溶解し、5N-水酸化ナトリウム 0.1ml を加え、室温にて終夜放置した。反応液に 1N-塩酸を加えて酸性にし酢酸エチルにて抽出した。溶媒を濃縮し、残渣を逆層系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 3.55mg を得た。

MS  $m/e$ (ESI) 407 ( $MH^+$ )

実施例 103. 2-イソプロポキシ-3-(3-3-[4-(第三ブチル)フェノキシ]-1-プロピニルフェニル)プロパン酸

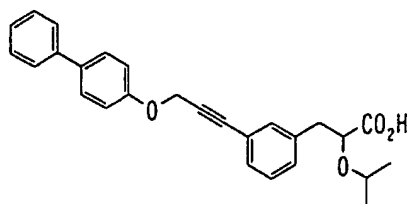


4-第三ブチルフェノールを用いて 実施例 102d) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$ (ESI) 395 ( $MH^+$ )

実施例 104. 2-イソプロポキシ-3-(3-3-[4-(フェニル)フェノキシ]-1-プロピニルフェニル)プロパン酸

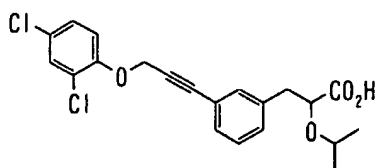




4-ヒドロキシビフェニルを用いて 実施例 102d) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 415 ( $MH^+$ )

実施例 105. 2-イソプロポキシ-3-(3-3-[4-(フェニル)フェノキシ]-1-プロピニルフェニル)プロパン酸



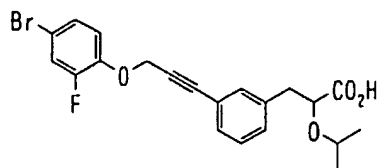
2,4-ジクロロフェノールを用いて 実施例 102d) と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$ : 1.00 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.16 (d,  $J=6.4$ Hz, 3H) 2.91 (dd,  $J=8.0, 13.6$ Hz, 1H) 3.09 (dd,  $J=2.8, 13.6$ Hz, 1H) 3.52 (Sept,  $J=6.0$ Hz, 1H) 4.10 (dd,  $J=3.6, 8.0$ Hz, 1H) 4.97 (s, 2H) 7.11 (d,  $J=8.8$ Hz, 1H) 7.22 (dd,  $J=2.8, 8.8$ Hz, 1H) 7.23 (t,  $J=1.2$ Hz, 1H) 7.25 (t,  $J=7.6$ Hz, 1H) 7.29-7.32 (m, 2H) 7.40 (d,  $J=2.4$ Hz, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 407 ( $MH^+$ )

実施例 106. 2-イソプロポキシ-3-(3-3-[4-ブromo-2-フルオロフェノキシ]-1-プロピニルフェニル)プロパン酸



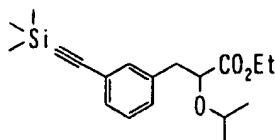
4-ブromo-2-フルオロフェノールを用いて 実施例 102d) と同様に処理し、標記化

合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 435 ( $MH^+$ )

実施例 107. 2-イソプロポキシ-3-3-[2-(4-メチルフェニル)-1-エチニル]フェニルプロパン酸

製造例 107a) エチル 3-[3-(2-トリメチルシリル-1-プロピニル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエート

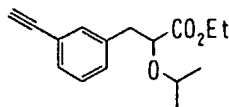


エチル 2-イソプロポキシ-3-(3-[(トリフルオロメチル)スルフォニル]オキシフェニル)プロパノエート 932mg を N,N-ジメチルホルムアミド 8ml に溶解し、トリメチルシリルアセチレン 480mg、よう化銅 40mg、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム 280 mg、トリエチルアミン 1ml を加えた。窒素雰囲気下、50℃にて 8 時間攪拌し、反応混合物を酢酸エチルにて希釈し、水、1N 塩酸にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過、溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製しヘキサン - 酢酸エチル 30 : 1 溶出分画より、標記化合物 442 mg を得た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$  : 0.24 (s, 9H) 0.94 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.15 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.24 (t,  $J=7.2$ Hz, 3H) 2.89 (dd,  $J=9.2, 14.0$ Hz, 1H) 2.97 (dd,  $J=4.8, 13.6$ Hz, 1H) 3.49 (Sept,  $J=6.0$ Hz, 1H) 4.01 (dd,  $J=6.4, 12.4$ Hz, 1H) 4.14-4.22 (m, 2H) 7.21 (dd,  $J=1.4, 4.0$ Hz, 2H) 7.31-7.35 (m, 1H) 7.37 (s, 1H)

製造例 107b) エチル 3-[3-(プロピニル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエート

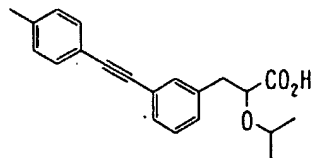


エチル 3-[3-(2-トリメチルシリル-1-プロピニル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエート 442 mg をテトラヒドロフラン 10ml に溶解し、酢酸 0.5ml、テトラブチルアンモニウムフルオリド (1M テトラヒドロフラン溶液) 2 ml を加えた。50℃にて3時間攪拌し、反応混合物を酢酸エチルにて希釈し、水、飽和重炭酸ナトリウムにて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過、溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製しヘキサン - 酢酸エチル 30 : 1 溶出分画より、標記化合物 233 mg を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 0.94 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.15 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.24 (t, J=7.2Hz, 3H) 2.91 (dd, J=8.8, 13.6Hz, 1H) 2.99 (dd, J=4.8, 13.6Hz, 1H) 3.05 (s, 1H) 3.50 (Sept, J=6.4Hz, 1H) 4.02 (dd, J=4.8, 8.8Hz, 1H) 4.14-4.22 (m, 2H) 7.22-7.26 (m, 2H) 7.35-7.37 (m, 1H) 7.40 (s, 1H)

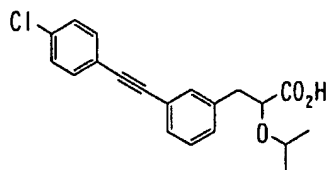
実施例 107c) 2-イソプロポキシ-3-3-[2-(4-メチルフェニル)-1-エチニル]フェニルプロパン酸



エチル 3-[3-(2-トリメチルシリル-1-プロピニル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエート 10mg、4-イオドトルエン 20mg、よう化銅 5mg、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム 5mg、トリエチルアミン 50 μl を N,N-ジメチルホルムアミド 0.2ml に溶解し窒素雰囲気下、50℃にて終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルにて希釈し、水、1N 塩酸にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過、溶媒留去後、エチル 2-イソプロポキシ-3-3-[2-(4-メチルフェニル)-1-エチニル]フェニルプロパノエートを得た。このものをエタノール 0.4ml に溶解し、5N-水酸化ナトリウム 0.1ml を加え、室温にて終夜放置した。反応液に 1N-塩酸を加えて酸性にし酢酸エチルにて抽出した。残渣を逆層系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 1.90mg を得た。

MS  $m/e$ (ESI) 323 ( $MH^+$ )

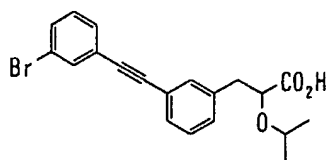
実施例 108. 2-イソプロポキシ-3-3-[2-(4-クロロフェニル)-1-エチニル]フェニルプロパン酸



4-クロロイodobenzenを用いて実施例 107c)と同様に処理し、標記化合物 3.70 mgを得た。

MS  $m/e$ (ESI) 343 ( $MH^+$ )

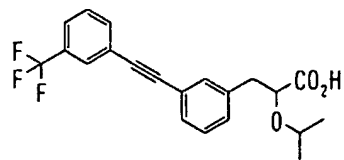
実施例 109. 2-イソプロポキシ-3-3-[2-(3-ブロモフェニル)-1-エチニル]フェニルプロパン酸



3-ブロモイodobenzenを用いて実施例 107c)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$ (ESI) 387 ( $MH^+$ )

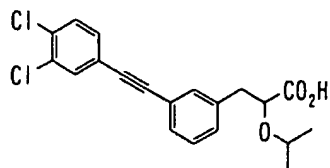
実施例 110. 2-イソプロポキシ-3-3-[2-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1-エチニル]フェニルプロパン酸



3-イodobenzoトリフルオリドを用いて実施例 107c)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$ (ESI) 377 ( $MH^+$ )

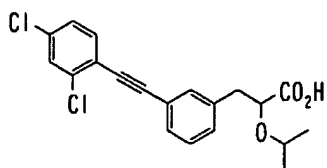
実施例 111. 2-イソプロポキシ-3-3-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-1-エチニル]フェニルプロパン酸



3,4-ジクロロイodobenzenを用いて実施例 107c)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 377 ( $MH^+$ )

実施例 112. 2-イソプロポキシ-3-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-エチニル]フェニルプロパン酸

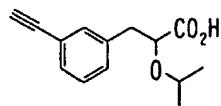


2,4-ジクロロイodobenzenを用いて実施例 107c)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 377 ( $MH^+$ )

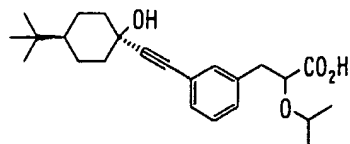
実施例 113. 3-(3-2-[4-(第三ブチル)-1-ヒドロキシシクロヘキシル]-1-エチニルフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸

製造例 113a) 3-[3-(1-エチニル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



エチル 3-[3-(プロピニル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエート 156mg をエタノール 2ml に溶解し、5N-水酸化ナトリウム 0.5ml を加えた。室温にて 1 時間放置したのち、1N-塩酸にて中和し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過、溶媒留去し、標記化合物 138mg を得た。

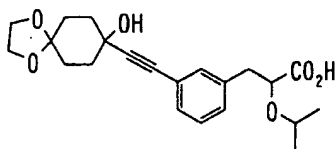
実施例 113b) トランス-3-(3-2-[4-(第三ブチル)-1-ヒドロキシシクロヘキシル]-1-エチニルフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸



3-[3-(1-エチニル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸 12mg をテトラヒドロフラン 1ml に溶解し、1M-リチウムビストリメチルシリルアミド 130  $\mu$ l、4-第三ブチルシクロヘキサノン 40mg を加えた。室温にて 1 時間攪拌し、1N-塩酸にて中和し酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣を逆層系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 4.70mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 409 ( $MNa^+$ )

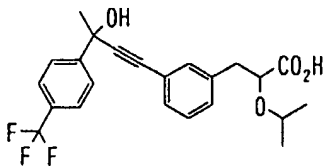
実施例 114. 3-3-[2-(8-ヒドロキシ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1-エチニル]フェニル-2-イソプロポキシプロパン酸



1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オンを用いて実施例 113b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 411 ( $MNa^+$ )

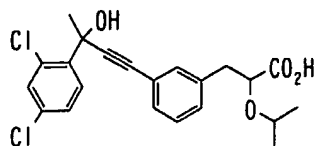
実施例 115. 3-(3-3-ヒドロキシ-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ブチニルフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸



4-トリフルオロメチルアセトフェノンを用いて実施例 113b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 443 ( $MNa^+$ )

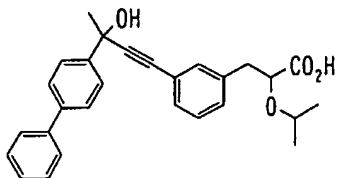
実施例 116. 3-3-[3-(2,4-ジクロロフェニル)-3-ヒドロキシ-1-ブチニル]フェニル-2-イソプロポキシプロパン酸



2,4-ジクロロアセトフェノンを用いて実施例 113b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 443 ( $MNa^+$ )

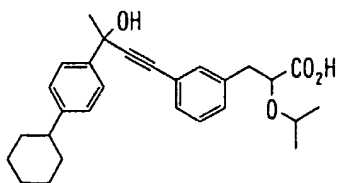
実施例 117. 3-3-[3-ビフェニル-3-ヒドロキシ-1-ブチニル]フェニル-2-イソプロポキシプロパン酸



4-フェニルアセトフェノンを用いて実施例 113b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 451 ( $MNa^+$ )

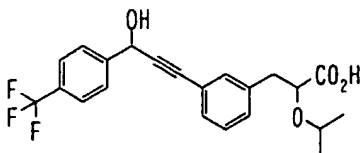
実施例 118. 3-3-[3-(4-シクロヘキシルフェニル)-3-ヒドロキシ-1-ブチニル]フェニル-2-イソプロポキシプロパン酸



4-シクロヘキシルアセトフェノンを用いて実施例 113b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 457 ( $MNa^+$ )

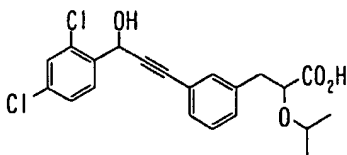
実施例 119. 3-(3-3-ヒドロキシ-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-プロピニル)-2-イソプロポキシプロパン酸



4-トリフルオロメチルベンズアルデヒドを用いて実施例 113b) と同様に処理し、  
標記化合物 1.20mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 429 ( $MNa^+$ )

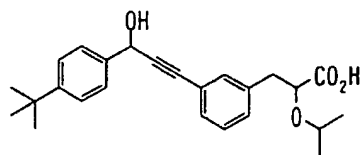
実施例 120. 3-(3-(3-ヒドロキシ-3-[2,4-ジクロロフェニル]-1-プロピニル)-2-  
イソプロポキシプロパン酸



2,4-ジクロロベンズアルデヒドを用いて実施例 113b) と同様に処理し、標記化合  
物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 429 ( $MNa^+$ )

実施例 121. 3-(3-(4-(第三ブチル)フェニル)-3-ヒドロキシ-1-プロピニルフェ  
ニル)-2-イソプロポキシプロパン酸



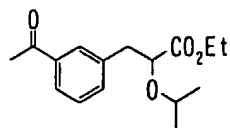
4-第三ブチルベンズアルデヒドを用いて実施例 113b) と同様に処理し、標記化合  
物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 417 ( $MNa^+$ )

実施例 122. 3-3-[3-(4-クロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-メチル-2-プロピニル]  
フェニル-2-イソプロポキシプロパン酸

製造例 122a) 3-(3-アセチルフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸エチル



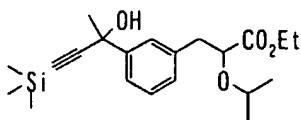


エチル 2-イソプロポキシ-3-(3-[(トリフルオロメチル)スルフォニル]オキシフェニル)プロパノエート 2.037g、エチル [1-(1,1,1-トリブチルスタニル)ビニル]エーテル 2.5g、リチウムクロリド 500mg、ジクロロビス(トリフェニル)フォスフィンパラジウム 186mg をジオキサン 15ml に溶解し、窒素雰囲気下 90℃にて終夜攪拌した。氷浴にて冷却し、1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過、溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。ヘキサン - 酢酸エチル 6 : 1 溶出分画より、標記化合物 1.041g を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.91 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.25 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 2.59 (s, 3H) 2.94 (dd,  $J=8.8, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.08 (dd,  $J=4.8, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.50 (Sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 4.05 (dd,  $J=4.8, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 4.15-4.22 (m, 2H) 7.38 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H) 7.47 (dt,  $J=1.6, 7.6\text{Hz}$ , 1H) 7.82 (dt,  $J=1.6, 7.6\text{Hz}$ , 1H) 7.87 (dd,  $J=1.2, 1.6\text{Hz}$ , 1H)

製造例 112b) エチル 3-3-[1-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1,1,1-トリメチルシリル)-2-プロピニル]フェニル-2-イソプロポキシプロパノエート



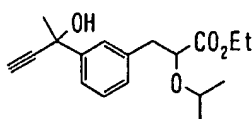
トリメチルシリルアセチレン 243mg をテトラヒドロフラン 5ml に溶解し、窒素雰囲気下、-78℃にて、ブチルリチウム (1.56M ヘキサン溶液) 1.43ml、ボロントリフルオリドエーテルコンプレックス 283 $\mu$ l を加え 30 分攪拌した。3-(3-アセチルフェニル)-2-イソプロポキシプロパノ酸エチル 345mg のテトラヒドロフラン (2ml) 溶液を加え、30 分攪拌し飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過、溶媒留去し、残渣をシリカゲル

カラムクロマトグラフィーにて精製した。ヘキサン - 酢酸エチル 6 : 1 溶出分画より、標記化合物 256mg を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  : 0.21 (s, 9H) 0.94, 0.95 (each d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H) 1.15, 1.16 (each d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.24, 1.25 (each t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.74 (s, 3H) 2.35 (s, 1H) 2.93-3.05 (m, 2H) 3.47-3.54 (m, 1H) 4.06 (dd,  $J=4.8, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 4.12-4.19 (m, 2H) 7.18 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.26-7.29 (m, 1H) 7.46-7.55 (m, 2H)

製造例 112c) エチル 3-3-[1-ヒドロキシ-1-メチル-2-プロピニル]フェニル-2-イソプロポキシプロパノエート

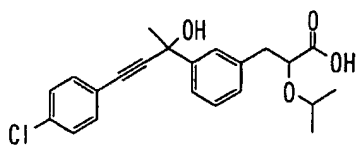


エチル 3-3-[1-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1,1,1-トリメチルシリル)-2-プロピニル]フェニル-2-イソプロポキシプロパノエート 256mg をテトラヒドロフラン 4ml に溶解し、氷冷下、酢酸 0.1ml、テトラブチルアンモニウムフルオリド (1M テトラヒドロフラン溶液) 1ml を加え終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルにて希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過、溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。ヘキサン - 酢酸エチル 4 : 1 溶出分画より、標記化合物 185mg を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  : 0.94 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.25 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.78 (s, 3H) 2.43 (s, 1H) 2.67 (s, 1H) 2.98 (dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 3.03 (dd,  $J=4.8, 13.6\text{Hz}$ , 1H) 3.50 (Sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 4.06 (ddd,  $J=2.8, 4.8, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 4.14-4.22 (m, 2H) 7.20 (dd,  $J=1.2, 7.6\text{Hz}$ , 1H) 7.26 (s, 1H) 7.29 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H) 7.51-7.57 (m, 1H)

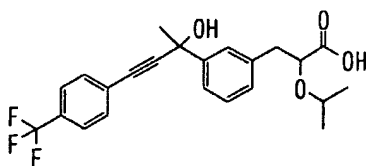
実施例 112d) 3-3-[3-(4-クロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-メチル-2-プロピニル]フェニル-2-イソプロポキシプロパノ酸



エチル 3-3-[1-ヒドロキシ-1-メチル-2-プロピニル]フェニル-2-イソプロポキシプロパノエート 12mg、4-イオドクロロベンゼン 20mg、よう化銅 5mg、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム 5mg、トリエチルアミン 50 $\mu$ l を N,N-ジメチルホルムアミド 0.2ml に溶解し窒素雰囲気下、室温にて 2 日間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルにて希釈し、水、1N 塩酸にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過、溶媒留去後、エチル 3-3-[3-(4-クロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-メチル-2-プロピニル]フェニル-2-イソプロポキシプロパノエートを得た。このものをものをエタノール 0.4ml に溶解し、5N-水酸化ナトリウム 0.1ml を加え、室温にて終夜放置した。反応液に 1N-塩酸を加えて酸性にし酢酸エチルにて抽出した。残渣を逆層系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 4.07mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 409 ( $MNa^+$ )

実施例 113. 3-3-[3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-ヒドロキシ-1-メチル-2-プロピニル]フェニル-2-イソプロポキシプロパン酸



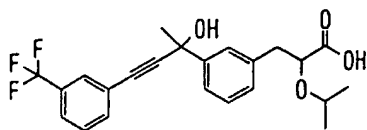
4-イオドベンゾトリフルオリドを用いて実施例 112d) と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$ : 1.06 (d,  $J=6.4$ Hz, 3H) 1.15 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.87 (s, 3H) 2.27 (s, 1H) 3.00 (ddd,  $J=2.4, 8.0, 13.6$ Hz, 1H) 3.17 (dd,  $J=3.6, 14.0$ Hz, 1H) 3.52-3.59 (m, 1H) 4.14-4.18 (m, 1H) 7.21 (d,  $J=7.6$ Hz, 1H) 7.33 (dd,  $J=7.6, 8.8$ Hz, 1H) 7.57-7.61 (m, 6H)

MS  $m/e$  (ESI) 443 ( $MNa^+$ )

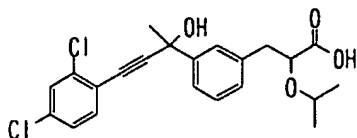
実施例 114. 3-3-[3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1-ヒドロキシ-1-メチル-2-プロピニル]フェニル-2-イソプロポキシプロパン酸



3-イオドベンゾトリフルオリドを用いて実施例 112d) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 443 ( $MNa^+$ )

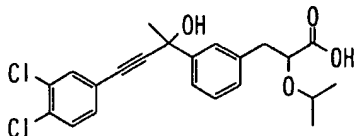
実施例 115. 3-3-[3-(2,4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-メチル-2-プロピニル]フェニル-2-イソプロポキシプロパン酸



2,4-ジクロロイオドベンゼンを用いて実施例 112d) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 443 ( $MNa^+$ )

実施例 116. 3-3-[3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-メチル-2-プロピニル]フェニル-2-イソプロポキシプロパン酸



3,4-ジクロロイオドベンゼンを用いて実施例 112d) と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )

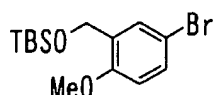
$\delta$ : 1.01, 1.02 (each d,  $J=6.4$ Hz and  $6.0$ Hz, 3H) 1.15 (d,  $J=6.4$ Hz, 3H) 1.85 (s, 3H) 2.05 (s, 1H) 3.01 (dd,  $J=8.0$ ,  $14.0$ Hz, 1H) 3.18 (dd,  $J=4.0$ ,  $13.2$ Hz, 1H) 3.56 (Sept,  $J=6.0$ Hz, 1H) 4.17 (dd,  $J=3.6$ ,  $7.6$ Hz, 1H) 7.21 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H)

7.28-7.35 (m, 2H) 7.40 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H) 7.54-7.59 (m, 3H)

MS  $m/e$  (ESI) 443 ( $MNa^+$ )

実施例 117. 2-イソプロポキシ-3-4-メトキシ-3-[(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシイミノ]メチル]フェニルプロパン酸

製造例 117a) [(5-ブロモ-2-メトキシベンジル)オキシ] (第三ブチル) ジメチルシリ  
ン

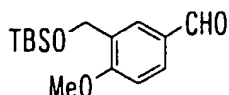


2-メトキシベンジルアルコール 14g を N, N-ジメチルホルムアミド 200ml に溶解し、第三ブチルクロロジメチルシラン 19.5g およびイミダゾール 13.6g を加えた。室温で終夜攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、1N 塩酸、飽和食塩水にて順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した後、得られた粗生成物をアセトニトリル 200ml に溶解し、氷冷下 N-ブロモコハクイミド 21g を加え、室温にて 5 時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、水、飽和食塩水にて順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-ジエチルエーテル (2:1) 溶出分画より標記化合物 26g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.12 (s, 6H) 0.96 (s, 9H) 3.80 (s, 3H) 4.70 (s, 2H) 6.68 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H)  
7.31 (dd,  $J=1.6, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.56 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H)

製造例 117b) 3-([(1-(第三ブチル)-1,1-ジメチルシリル)オキシ]メチル)-4-メト  
キシベンズアルデヒド



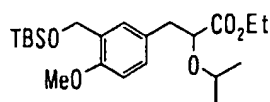
[(5-ブロモ-2-メトキシベンジル)オキシ] (第三ブチル) ジメチルシラン 12g をテトラヒドロフラン 150ml に溶解し、窒素雰囲気下、 $-78^\circ\text{C}$  に冷却した。ブチリチウム (1.52M ヘキサン溶液) 28ml を加え、30 分攪拌した後、4-ホルミルモルホリン 8.3g のテトラヒドロフラン溶液 10ml を加えた。 $-78^\circ\text{C}$  で 1 時間攪拌した後 1N-塩酸

を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (5:1) 溶出分画より標記化合物 5.8g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

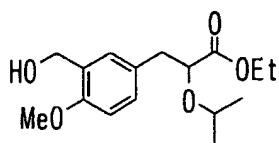
δ: 0.12 (s, 6H) 0.93 (s, 9H) 3.91 (s, 3H) 4.76 (s, 2H) 6.94 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.80 (dd, J=1.6, 8.4Hz, 1H) 8.01 (d, J=1.6Hz, 1H) 9.90 (s, 1H)

製造例 117c) エチル 3-[3-(1-[1-(第三ブチル)-1,1-ジメチルシリル]オキシ)メチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエート



3-(1-[1-(第三ブチル)-1,1-ジメチルシリル]オキシ)メチル)-4-メトキシベンズアルデヒドおよび 2-イソプロポキシホスホノ酢酸ジエチルを用いて製造例 46a)、46b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

製造例 117d) エチル 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエート

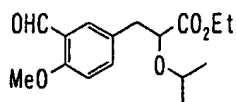


エチル 3-[3-(1-[1-(第三ブチル)-1,1-ジメチルシリル]オキシ)メチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエート 3.4g をテトラヒドロフラン 40ml に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリド (1M テトラヒドロフラン溶液) 9.4 ml を加えた。室温にて終夜攪拌した後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1) 溶出分画より標記化合物 1.5g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 0.97 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.15 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.24 (t,  $J=7.2$ Hz, 3H) 2.88 (dd,  $J=8.4, 14.0$ Hz, 1H) 2.95 (dd,  $J=5.2, 14.0$ Hz, 1H) 3.50 (sept,  $J=6.0$ Hz, 1H) 3.85 (s, 3H) 4.00 (dd,  $J=5.2, 8.4$ Hz, 1H) 4.11-4.21 (m, 2H) 4.65 (d,  $J=6.4$ Hz, 2H) 6.79 (d,  $J=8.8$ Hz, 1H) 7.14-7.15 (m, 2H)

製造例 117e) エチル 3-[3-(ホルミル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエート

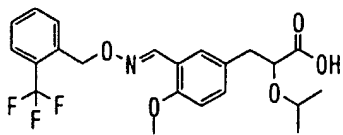


エチル 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエート 826mg をジクロロメタン 20ml に溶解し、N-メチルモルフォリン N-オキシド 390mg、モレキュラーシーブ 4A 1.4g、テトラプロピルアンモニウムパールテネート 49mg を加え、室温にて終夜攪拌した。反応混合物をセライトにて濾過し、濾液を濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル 5:1→2:1 溶出分画より、標記化合物 782mg を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.95 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.15 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.25 (t,  $J=7.2$ Hz, 3H) 2.91 (dd,  $J=8.8, 14.0$ Hz, 1H) 2.99 (dd,  $J=4.8, 14.0$ Hz, 1H) 3.51 (Sept,  $J=6.0$ Hz, 1H) 3.91 (s, 3H) 4.02 (dd,  $J=4.4, 8.4$ Hz, 1H) 4.11-4.20 (m, 2H) 6.92 (dd,  $J=2.4, 8.4$ Hz, 1H) 7.46 (dd,  $J=2.4, 8.4$ Hz, 1H) 7.72 (d,  $J=2.4$ Hz, 1H) 10.45 (s, 1H)

実施例 117f) 2-イソプロポキシ-3-4-メトキシ-3-[[[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシイミノ]メチル]フェニルプロパン酸

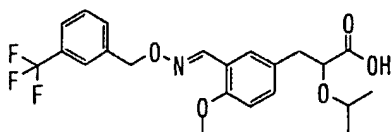


エチル 3-[3-(ホルミル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエート 138 mg をエタノール 2ml、水 0.5ml に溶解し、ヒドロキシルアミン塩酸塩 40 mg、酢酸ナトリウム 70 mg を加え、室温にて 15 分攪拌した。反応混合物を酢酸エチル

にて希釈し、水、1N 塩酸にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過、溶媒留去後、エチル 3-[3-(ヒドロキシイミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロパノエート 178 mg を得た。このうち、12mg をテトラヒドロフラン 0.2ml に溶解し、2-トリフルオロメチルベンジルブロミド 20mg、水酸化ナトリウム 10mg を加え、室温にて終夜攪拌した。反応混合物に、エタノール 0.4ml、5N-水酸化ナトリウム 0.1ml を加え、室温にて 4 時間攪拌した。1N-塩酸にて中和し、酢酸エチルにて抽出し、溶媒を濃縮した。残渣を残渣を逆層系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 2.1mg を得た。

MS  $m/e$ (ESI) 440 ( $MH^+$ )

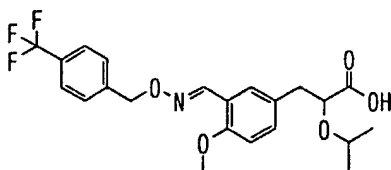
実施例 118. 2-イソプロポキシ-3-4-メトキシ-3-[(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシイミノ]メチル]フェニルプロパン酸



3-トリフルオロメチルベンジルブロミドを用いて実施例 117f) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$ (ESI) 440 ( $MH^+$ )

実施例 119. 2-イソプロポキシ-3-4-メトキシ-3-[(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシイミノ]メチル]フェニルプロパン酸

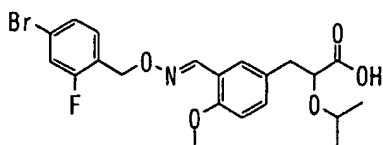


4-トリフルオロメチルベンジルブロミドを用いて実施例 117f) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$ (ESI) 440 ( $MH^+$ )

実施例 120. 2-イソプロポキシ-3-4-メトキシ-3-[(4-ブロモ-2-フルオロベンジル)オキシイミノ]メチル]フェニルプロパン酸

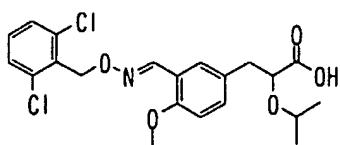




4-ブromo-2-フルオロベンジルブロミドを用いて実施例 117f) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 468 ( $MH^+$ )

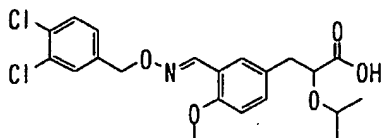
実施例 121. 2-イソプロポキシ-3-4-メトキシ-3-[[([2, 6-ジクロロベンジル] オキシイミノ) メチル] フェニルプロパン酸



2, 6-ジクロロベンジルブロミドを用いて実施例 117f) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 440 ( $MH^+$ )

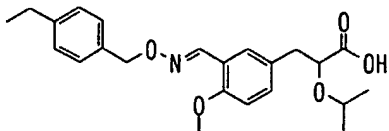
実施例 122. 2-イソプロポキシ-3-4-メトキシ-3-[[([3, 4-ジクロロベンジル] オキシイミノ) メチル] フェニルプロパン酸



3, 4-ジクロロベンジルブロミドを用いて実施例 117f) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 440 ( $MH^+$ )

実施例 123. 2-イソプロポキシ-3-4-メトキシ-3-[[([4-エチルベンジル] オキシイミノ) メチル] フェニルプロパン酸

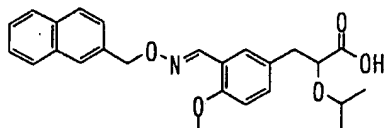


4-エチルベンジルブロミドを用いて実施例 117f) と同様に処理し、標記化合物を

得た。

MS  $m/e$  (ESI) 400 (MH<sup>+</sup>)

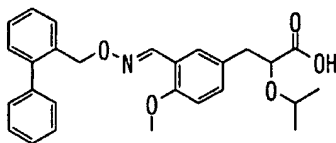
実施例 124. 2-イソプロポキシ-3-4-メトキシ-3-[[2-ナフチル]オキシイミノ]メチル]フェニルプロパン酸



2-ブロモメチルナフタレンを用いて実施例 117f) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 422 (MH<sup>+</sup>)

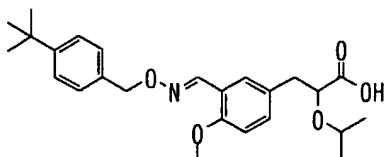
実施例 125. 2-イソプロポキシ-3-4-メトキシ-3-[[2-フェニルベンジル]オキシイミノ]メチル]フェニルプロパン酸



2-フェニルベンジルブロミドを用いて実施例 117f) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 448 (MH<sup>+</sup>)

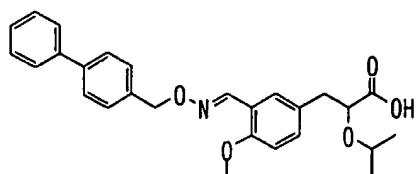
実施例 126. 2-イソプロポキシ-3-4-メトキシ-3-[[4-第三ブチルベンジル]オキシイミノ]メチル]フェニルプロパン酸



4-第三ブチルベンジルクロリドを用いて実施例 117f) と同様に処理し、標記化合物を得た。

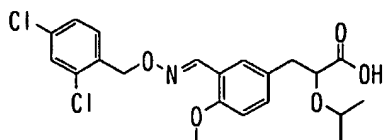
MS  $m/e$  (ESI) 428 (MH<sup>+</sup>)

実施例 127. 2-イソプロポキシ-3-4-メトキシ-3-[[4-フェニルベンジル]オキシイ

ミノ)メチル]フェニルプロパン酸

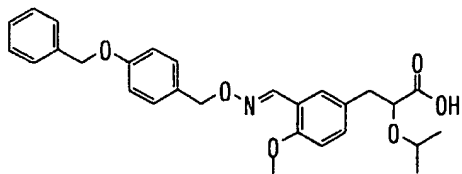
4-フェニルベンジルクロリドを用いて実施例 117f)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 448 ( $MH^+$ )

実施例 128. 2-イソプロポキシ-3-4-メトキシ-3-[(2,4-ジクロロベンジル)オキシイミノ)メチル]フェニルプロパン酸

2,4-ジクロロベンジルクロリドを用いて実施例 117f)と同様に処理し、標記化合物を得た。

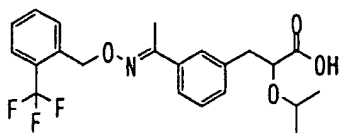
MS  $m/e$  (ESI) 440 ( $MH^+$ )

実施例 129. 2-イソプロポキシ-3-4-メトキシ-3-[(4-ベンジルオキシベンジル)オキシイミノ)メチル]フェニルプロパン酸

4-ベンジルオキシベンジルクロリドを用いて実施例 117f)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 478 ( $MH^+$ )

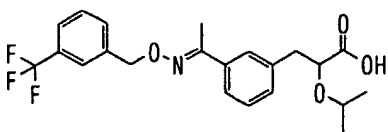
実施例 130. 2-イソプロポキシ-3-[3-([2-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシエタンイミドイル)フェニル]プロパン酸



3-(3-(2-アセチルフェニル)-2-イソプロパン酸エチル、2-トリフルオロメチルベンジルブロミドを用いて実施例 117f)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 424 ( $MH^+$ )

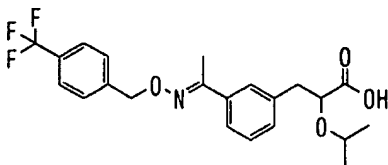
実施例 131. 2-イソプロポキシ-3-[3-([3-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシエタンイミドイル)フェニル]プロパン酸



3-トリフルオロメチルベンジルブロミドを用いて実施例 117f)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 424 ( $MH^+$ )

実施例 132. 2-イソプロポキシ-3-[3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシエタンイミドイル)フェニル]プロパン酸



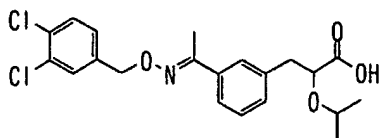
4-トリフルオロメチルベンジルブロミドを用いて実施例 117f)と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$ : 0.98 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.14 (d,  $J=6.4$ Hz, 3H) 2.28 (s, 3H) 2.96 (dd,  $J=8.0$ , 14.0Hz, 1H) 3.15 (dd,  $J=3.6$ , 14.0Hz, 1H) 3.52 (Sept,  $J=6.4$ Hz, 1H) 4.13 (dd,  $J=4.0$ , 8.4Hz, 1H) 5.29 (s, 2H) 7.23-7.27 (m, 2H) 7.30 (t,  $J=7.2$ Hz, 1H) 7.51 (d,  $J=7.6$ Hz, 1H) 7.53 (d,  $J=6.0$ Hz, 1H) 7.62 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 424 ( $MH^+$ )

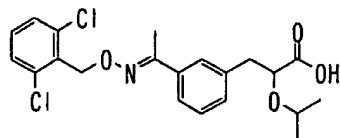
実施例 133. 2-イソプロポキシ-3-[3-([3,4-(ジクロロ)ベンジル]オキシエタニイミドイル)フェニル]プロパン酸



3,4-ジクロロベンジルブロミドを用いて実施例 117f)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$ (ESI) 424 ( $MH^+$ )

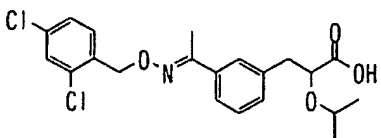
実施例 134. 2-イソプロポキシ-3-[3-([2,6-(ジクロロ)ベンジル]オキシエタニイミドイル)フェニル]プロパン酸



2,6-ジクロロベンジルブロミドを用いて実施例 117f)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$ (ESI) 424 ( $MH^+$ )

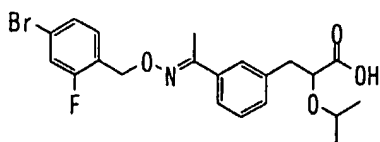
実施例 135. 2-イソプロポキシ-3-[3-([2,4-(ジクロロ)ベンジル]オキシエタニイミドイル)フェニル]プロパン酸



2,4-ジクロロベンジルクロリドを用いて実施例 117f)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$ (ESI) 424 ( $MH^+$ )

実施例 136. 2-イソプロポキシ-3-[3-([4-ブロモ-2-フルオロベンジル]オキシエタニイミドイル)フェニル]プロパン酸

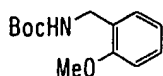


4-ブromo-2-フルオロベンジルブロミドを用いて実施例 117f) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 452 ( $MH^+$ )

実施例 137. 3-[3-([(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ)メチル]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸

製造例 137a) 第三ブチル N-(2-メトキシベンジル)カルバメート

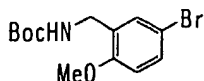


2-メトキシベンジルアミン 13.0g をテトラヒドロフラン 80ml に溶解し、第三ブチルジカーボネート 16g のテトラヒドロフラン (20ml) 溶液を加えた。室温で 1 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、1N 塩酸、飽和食塩水にて順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、標記化合物 19.0g を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$  : 1.45 (s, 9H) 3.84 (s, 3H) 4.27-4.33 (m, 2H) 5.01 (br, 1H) 6.84 (d,  $J=8.8$ Hz, 1H) 6.94 (t,  $J=8.8$ Hz, 1H) 7.23-7.29 (m, 2H)

製造例 137b) 第三ブチル N-(5-ブromo-2-メトキシベンジル)カルバメート

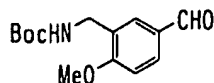


第三ブチル N-(2-メトキシベンジル)カルバメート 6.04g をアセトニトリル 50ml に溶解し、N-ブromoコハクイミド 4.6g を加えた。室温にて 3 時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、水、飽和食塩水にて順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメチル第三ブチルエーテルとヘキサンの混液で洗浄し、標記化合物 6.97g を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$ : 1.45 (s, 9H) 3.62 (s, 3H) 4.26 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H) 4.97 (br, 1H) 6.72 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H) 7.34 (dd,  $J=2.8, 11.2\text{Hz}$ ) 7.35 (s, 1H)

製造例 137c) 第三ブチル N-(5-ホルミル-2-メトキシベンジル) カルバメート

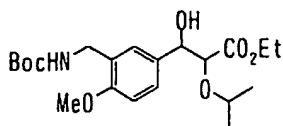


第三ブチル N-(5-ブromo-2-メトキシベンジル) カルバメート 1.015g、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) 45mg、ギ酸ナトリウム 330mg、およびトリフェニルホスフィン 17mg を無水 N,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、一酸化炭素雰囲気下で 110℃ にて 2 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和重炭酸ナトリウム水、にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (3:1) 溶出分画より標記化合物 640mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.45 (s, 9H) 3.94 (s, 3H) 4.36 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 5.00 (br, 1H) 6.98 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.80-7.83 (m, 2H) 9.88 (s, 1H)

製造例 137d) エチル 3-(3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシ-2-イソプロポキシプロパノエート



窒素雰囲気下でヘキサメチルジシラザンナトリウム (1M テトラヒドロフラン溶液) 80ml をテトラヒドロフラン 40ml で希釈し、-78℃ に冷却した後、エチル 2-イソプロポキシ酢酸 11.68g のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液を加えた。30 分攪拌した後、*tert*-ブチル N-(5-ホルミル-2-メトキシベンジル) カルバメート 10.73g のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液を加え、更に 1 時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液 100ml を加えた。反応液を水 400ml と酢酸エチル 500ml に注ぎ分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル)、標記化合

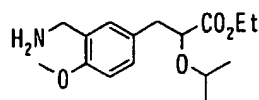
物 (エリスロ体およびスレオ体の混合物) 12.8g を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.99 (d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 3H) 1.19 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H) 1.44 (s, 9H) 2.91 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H) 3.43 (sept,  $J=6.1\text{Hz}$ , 1H) 3.83 (s, 3H) 4.03 (d,  $J=6.3\text{Hz}$ , 1H) 4.12 (q,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H) 4.29 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H) 4.86 (dd,  $J=5.2, 6.3\text{Hz}$ , 1H) 4.99 (t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 1H) 6.81 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H) 7.23-7.29 (m, 2H)

$\delta$ : 1.11 (t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 3H) 1.19 (d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 3H) 1.44 (s, 9H) 3.00 (d,  $J=4.4\text{Hz}$ , 1H) 3.63 (sept,  $J=6.1\text{Hz}$ , 1H) 3.83 (s, 3H) 3.95 (d,  $J=5.9\text{Hz}$ , 1H) 4.08 (q,  $J=6.9\text{Hz}$ , 2H) 4.29 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H) 4.80 (dd,  $J=4.4, 5.9\text{Hz}$ , 1H) 4.99 (t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 1H) 6.81 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H) 7.23-7.29 (m, 2H)

製造例 137e) エチル 3-[3-(アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエート



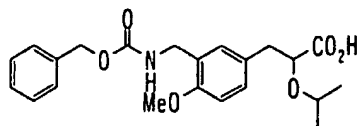
エチル 3-(3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシ-2-イソプロポキシプロパノエート (エリスロ体およびスレオ体の混合物) 24.7g をトリフルオロ酢酸 400ml に溶解し、トリエチルシラン 96ml を加え、38 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣を 3N 塩酸 300ml とヘキサン 200ml に溶解した。水層をヘキサン 100ml で洗浄し、5N 水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性にし、ジクロロメタン 200ml  $\times$  4 で抽出した。有機層を合わせた。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、標記化合物 13.0g を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.96 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.25 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 2.88 (dd,  $J=8.8, 13.6\text{Hz}$ , 1H) 2.95 (dd,  $J=4.8, 13.6\text{Hz}$ , 1H) 3.50 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.84 (s, 3H) 4.00 (dd,  $J=4.8, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 4.15-4.21 (m, 2H) 4.32 (s, 2H) 6.83 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.14 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.20 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H)

実施例 137f) 3-[3-([(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ)メチル]-4-メトキシ



フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸

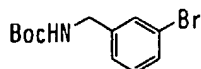
エチル 3-[3-(アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロパノエート

4.327g を酢酸エチル 30ml、水 10ml に溶解し、炭酸水素ナトリウム 2g、ベンジルクロロホルメート 2ml を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルにて希釈した。水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過、溶媒留去し、エチル 3-[3-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)メチル]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを得た。このものをエタノール 60ml、5N-水酸化ナトリウム 15ml に溶解し、室温にて 1 時間放置した。反応混合物を 1N-塩酸にて酸性にし、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過、溶媒留去し、標記化合物 4.75g を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 401 ( $MH^+$ )

実施例 138. 2-イソプロポキシ-3-(3-(((3-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)カルボニル)アミノ)メチル)フェニル)プロパン酸

製造例 138a) 第三ブチル N-(3-ブロモベンジル)カルバメート

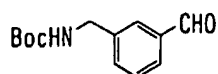


3-ブロモベンジルアミン塩酸塩 26.25g を 250ml のジクロロメタンに懸濁し、0℃ に冷却した。N,N-ジイソプロピルエチルアミン 33.5g、第三ブチルジカーボネート 28.3g を加えた。室温にて終夜攪拌し、反応混合物を酢酸エチルにて希釈した。水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過、溶媒留去し、標記化合物 31.28g を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$ : 1.45 (s, 9H) 4.28 (d,  $J=6.0$ Hz, 2H) 4.87 (brs, 1H) 7.20 (m, 2H) 7.38 (m, 1H) 7.43 (brs, 1H)

製造例 138b) 第三ブチル N-(3-ホルミルベンジル)カルバメート

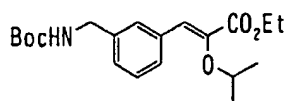


第三ブチル N-(3-プロモベンジル)カルバメート 8.58g をテトラヒドロフラン 100ml に溶解し、窒素雰囲気下、-78℃に冷却した。ブチルリチウム (1.56M ヘキサン溶液) 41ml を加えた。30 分攪拌した後、N-ホルミルモルホリン 6.91g を加えた。-78℃にて 30 分攪拌した後、1N-塩酸を加えて、酢酸エチルにて抽出した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥、濾過、溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン - 酢酸エチル 3:1→3:2 溶出分画より、標記化合物 4.762g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

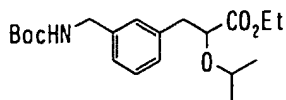
δ: 1.44 (s, 9H) 4.40 (d, J=6.0Hz, 2H) 4.95 (br, 1H) 7.50 (m, 1H) 7.56-7.59 (m, 1H) 7.78-7.80 (m, 1H) 7.80 (s, 1H) 10.01 (s, 1H)

製造例 138c) エチル (E, Z)-3-(3-[(第3ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)フェニル)-2-イソプロポキシ-2-プロペノエート



第三ブチル N-(3-ホルミルベンジル)カルバメート、エチル 2-(ジエトキシフォスフォリル)-2-イソプロポキシアセテートを用いて、製造例 46a) と同様に処理し、標記化合物を得た。

製造例 138d) エチル 3-(3-[(第3ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)フェニル)-2-イソプロポキシ-2-プロペノエート

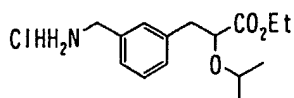


エチル (E, Z)-3-(3-[(第3ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)フェニル)-2-イソプロポキシ-2-プロペノエートを用いて製造例 46b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 0.95 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.15 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.24 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.46 (s, 9H) 2.93 (dd, J=8.4, 14.0Hz, 1H) 3.07 (dd, J=4.8, 14.0 Hz, 1H) 3.49 (sept, J=6.4Hz, 1H) 4.04 (dd, J=4.8, 8.4Hz, 1H) 4.12-4.19 (m, 2H) 4.30 (d, J=5.2Hz, 2H) 4.80 (br, 1H) 7.12-7.16 (m, 3H) 7.23 (d, J=8.0Hz, 1H)

製造例 138e) エチル 3-[3-(アンモニオメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエート クロリド

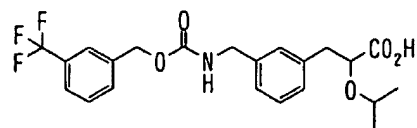


エチル 3-[3-[[[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエート 4.67g をトリフルオロ酢酸 50ml に溶解し、室温にて終夜放置した。溶媒を濃縮乾燥し、4N-塩化水素酢酸エチル溶液 10ml を加え濃縮し、標記化合物 6.931g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 0.97 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.10 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H) 2.87 (m, 2H) 3.52 (m, 1H) 4.10 (t, J=6.0Hz, 2H) 4.50 (q, J=7.2Hz, 2H) 7.20 (m, 2H) 7.34 (m, 1H)

実施例 138f) 2-イソプロポキシ-3-[3-[[[(3-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ]カルボニル)アミノ]メチル]フェニル)プロパン酸



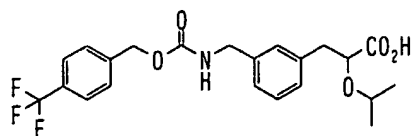
エチル 3-[3-(アンモニオメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエート クロリド

20mg をあらかじめ、ドライアイスを加えて、二酸化炭素で飽和させた、N,N-ジメチルホルムアミド 0.5ml に溶解し、炭酸セシウム 150mg、よう化テトラブチルアンモニウム 200mg を加え、室温にて 30 分攪拌した。3-トリフルオロメチルベンジルブ

ロミド 40mg を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水で洗浄した。溶媒を濃縮し、残渣にエタノール 0.4ml、5N-水酸化ナトリウム 0.1ml を加え、室温にて 30 分放置した。1N-塩酸にて中和し、酢酸エチルで抽出し、溶媒留去し、残渣を逆層系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 1.09 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 440 ( $MH^+$ )

実施例 139. 2-イソプロポキシ-3-(3-[[[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ]カルボニル]アミノ]メチル]フェニル)プロパン酸

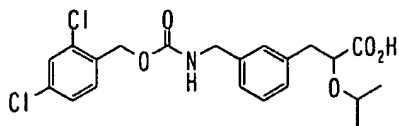


4-トリフルオロメチルベンジルブロミドを用いて、実施例 138f) と同様に処理し、標記化合物を得た。

$\delta$ : 1.01 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.15 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 2.95 (dd,  $J=8.0, 14.4$ Hz, 1H) 3.12 (dd,  $J=1.6, 14.8$ Hz, 1H) 3.54 (sept,  $J=6.4$ Hz, 1H) 4.13 (dd,  $J=4.0, 8.0$ Hz, 1H) 4.38 (d,  $J=6.4$ Hz, 2H) 5.11 (br, 1H) 5.19 (s, 2H) 7.15-7.19 (m, 3H) 7.25-7.30 (m, 1H) 7.48 (d,  $J=8.8$ Hz, 2H) 7.62 (d,  $J=8.4$ Hz, 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 440 ( $MH^+$ )

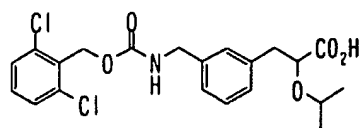
実施例 140. 2-イソプロポキシ-3-(3-[[[2,4-ジクロロベンジル]オキシ]カルボニル]アミノ]メチル]フェニル)プロパン酸



2,4-ジクロロベンジルブロミドを用いて、実施例 138f) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 440 ( $MH^+$ )

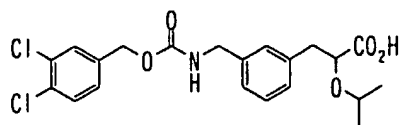
実施例 141. 2-イソプロポキシ-3-(3-[[[2,6-ジクロロベンジル]オキシ]カルボニル]アミノ]メチル]フェニル)プロパン酸



2, 6-ジクロロベンジルブロミドを用いて、実施例 138f) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 440 ( $MH^+$ )

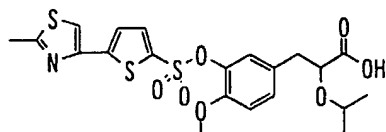
実施例 142. 2-イソプロポキシ-3-(3-((3,4-ジクロロベンジル)オキシ)カルボニル)アミノ]メチル]フェニル)プロパン酸



3, 4-ジクロロベンジルブロミドを用いて、実施例 138f) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 440 ( $MH^+$ )

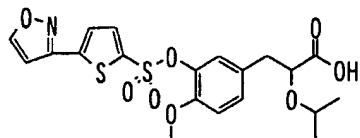
実施例 143. 2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-((5-(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)-2-チエニル)スルフォニル)オキシ]フェニル]プロパン酸



エチル 3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパノエート 15mg、5-(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)-2-チオフェンスルフォニルクロリド 25mg をジクロロメタン 0.4ml に溶解し、トリエチルアミン 50  $\mu$ l を加え室温にて終夜放置した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水で洗浄した。溶媒を濃縮し、残渣にエタノール 0.4ml、5N-水酸化ナトリウム 0.1ml を加え、室温にて 30 分放置した。1N-塩酸にて中和し、酢酸エチルで抽出し、溶媒留去し、残渣を逆層系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 5.8 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 498 ( $MH^+$ )

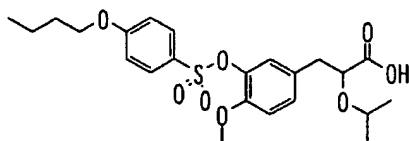
実施例 144. 2-イソプロポキシ-3-[3-((5-(3-イソキサゾリル)-2-チエニル)スル

フォニル]オキシ]フェニル] プロパン酸

5-(3-イソキサゾリル)-2-チオフエンスルフォニルクロリドを用いて、実施例 143 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 468 ( $MH^+$ )

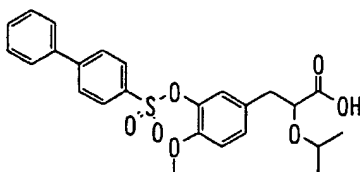
実施例 145. 3-(3-[[4-ブトキシフェニル]スルフォニル]オキシ]フェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸



4-ブトキシベンゼンスルフォニルクロリドを用いて、実施例 143 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 467 ( $MH^+$ )

実施例 146. 3-(3-[[4-ビフェニルスルフォニル]オキシ]フェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸

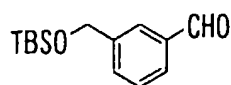


4-ビフェニルスルフォニルクロリドを用いて、実施例 143 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 471 ( $MH^+$ )

実施例 147. 2-イソプロポキシ-3-[3-[[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル]オキシ]メチル]フェニル]プロパン酸

製造例 147a) 3-[[1-(第三ブチル)-1,1-ジメチルシリル]オキシ]メチル]ベンズアルデヒド

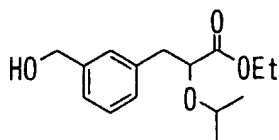


3-ブロモベンジルアルコール 14g を N, N-ジメチルホルムアミド 200ml に溶解し、第三ブチルクロロジメチルシラン 15g およびイミダゾール 10g を加えた。室温で終夜攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、1N 塩酸、飽和食塩水にて順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1) 溶出分画より [(3-ブロモベンジル) オキシ] (第三ブチル) ジメチルシラン 21g を得た。次いで得られた [(3-ブロモベンジル) オキシ] (第三ブチル) ジメチルシラン 21g をテトラヒドロフラン 300ml に溶解し、窒素雰囲気下、-78℃ に冷却した。ブチリチウム (1.52M ヘキサン溶液) 55ml を加え、30 分攪拌した後、4-ホルミルモルホリン 11.5g のテトラヒドロフラン溶液 20ml を加えた。-78℃ で 1 時間攪拌した後 1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1) 溶出分画より標記化合物 14.7g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 0.12 (s, 6H) 0.93 (s, 9H) 4.81 (s, 2H) 7.49-7.53 (m, 1H) 7.60-7.62 (m, 1H) 7.77 (d, J=7.6Hz, 1H) 7.87 (s, 1H) 10.02 (s, 1H)

製造例 147b) エチル 3-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエート



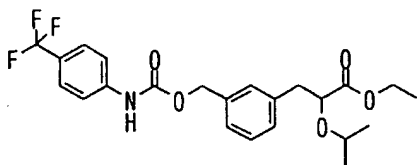
水素化ナトリウム 600mg をテトラヒドロフラン 20ml に懸濁し、氷冷下 2-イソプロポキシホスホノ酢酸ジエチル 4.2g のテトラヒドロフラン溶液 25ml を加えた。室温にて 30 分攪拌し、3-([1-(第三ブチル)-1,1-ジメチルシリル]オキシ)メチル)ベンズアルデヒド 3.0g のテトラヒドロフラン溶液 25ml を加えた。室温にて 15 時間攪拌した後、反応液に 1N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和

食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1) 溶出分画よりエチル (E, Z)-3-[3-([1-(第三ブチル)-1, 1-ジメチルシリル]オキシ)メチル]フェニル]-2-イソプロポキシ-2-プロパノエート 3.4g を得た。次いで得られたエチル (E, Z)-3-[3-([1-(第三ブチル)-1, 1-ジメチルシリル]オキシ)メチル]フェニル]-2-イソプロポキシ-2-プロパノエート 3.4g をテトラヒドロフラン 30ml に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリド (1M テトラヒドロフラン溶液) 13.5ml を加えた。室温にて終夜攪拌した後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた粗生成物をエタノール 25ml に溶解し、10%パラジウム炭素 0.30g を加え、水素雰囲気下で 5 時間攪拌した。触媒を濾過し溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (3:1) 溶出分画より標記化合物 1.1g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.95 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H) 1.24 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H) 2.95 (dd,  $J=8.8, 13.6\text{Hz}$ , 1H) 3.02 (dd,  $J=5.2, 13.6\text{Hz}$ , 1H) 3.50 (sept,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H) 4.05 (dd,  $J=5.2, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 4.14-4.20 (m, 2H) 4.67 (s, 2H) 7.17-7.30 (m, 4H)

製造例 147c) エチル 2-イソプロポキシ-3-[3-([4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル)オキシ)メチル]フェニル]プロパノエート



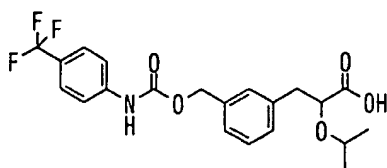
エチル 3-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエート 100mg、 $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ-*p*-トリルイソシアネート 150 mg およびピリジン 35  $\mu\text{l}$  のテトラヒドロフラン (2.0 ml) 懸濁液を室温にて 14 時間攪拌した。溶媒を留去した後、残渣にジクロロメタンを加えた。不溶物を濾去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 149 mg を得た。



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 0.93 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.14 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.23 (t, J=7.2Hz, 3H) 2.95 (dd, J=8.8, 13.6Hz, 1H) 3.02 (dd, 4.8, 13.6Hz, 1H) 3.49 (sept, J=6.0Hz, 2H) 4.06 (dd, J=4.8, 8.8Hz, 1H) 4.12-4.23 (m, 2H) 5.19 (s, 2H) 7.00 (br s, 1H) 7.22-7.32 (m, 4H) 7.51 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.56 (d, J=8.8Hz, 2H)

実施例 147d) 2-イソプロポキシ-3-[3-[(1-[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル]オキシ)メチル]フェニル]プロパン酸



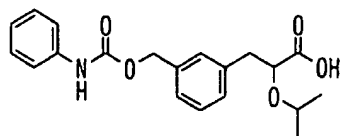
エチル 2-イソプロポキシ-3-[3-[(1-[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル]オキシ)メチル]フェニル]プロパノエート 149 mg にエタノール 4ml および 5N 水酸化ナトリウム水溶液 1.0 ml を加え、室温にて 20 時間攪拌した。反応液を水にて希釈した後、5N 塩酸にて pH 5 に調整し、酢酸エチルおよび飽和塩化アンモニウム水溶液にて希釈した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し標記化合物 26mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.02 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.16 (d, J=6.0Hz, 3H) 2.99 (dd, J=7.6, 14.0Hz, 1H) 3.15 (dd, 4.0, 14.0Hz, 1H) 3.50-3.60 (m, 1H) 4.15 (dd, J=4.0, 7.6Hz, 1H) 5.20 (s, 2H) 6.93 (br s, 1H) 7.16-7.35 (m, 4H) 7.51 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.57 (d, J=8.8Hz, 2H)

MS *m/e* (ESI) 426 (MH<sup>+</sup>)

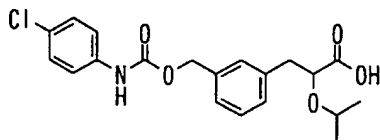
実施例 148. 3-[3-[(1-[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル]オキシ)メチル]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



エチル 3-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエート 20  $\mu$ l、フェニルイソシアネート 20  $\mu$ l およびピリジン 5  $\mu$ l のテトラヒドロフラン (0.6 ml) 懸濁液を室温にて 11 時間攪拌した。溶媒を留去した後、残渣にエタノール 0.4ml および 5N 水酸化ナトリウム水溶液 0.1ml を加え、室温にて 1.5 時間攪拌した。反応液を水にて希釈し、5N 塩酸にて中和した。酢酸エチルにて抽出し、濃縮した後、残渣の半分量を逆相系のカラムで溶出溶媒として水-アセトニトリル-トリフルオロ酢酸系を用いた HPLC にて精製し、標記化合物 6.02mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 358 ( $MH^+$ )

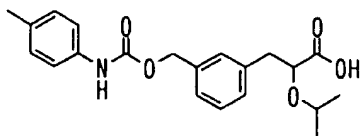
実施例 149. 3-[3-([4-クロロアニリノ)カルボニル]オキシ)メチル]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



エチル 3-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエート および 4-クロロフェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 392 ( $MH^+$ )

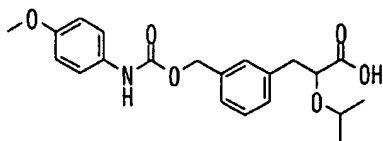
実施例 150. 2-イソプロポキシ-3-[3-([4-トリイジノカルボニル]オキシ)メチル]フェニル]プロパン酸



エチル 3-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエート および *p*-トリルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 372 ( $MH^+$ )

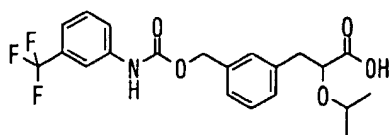
実施例 151. 2-イソプロポキシ-3-[3-([4-メトキシアニリノ]カルボニル)オキシメチル]フェニル]プロパン酸



エチル 3-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび4-メトキシフェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 388 ( $MH^+$ )

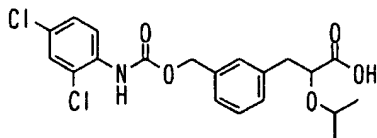
実施例 152. 2-イソプロポキシ-3-[3-([3-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル)オキシメチル]フェニル]プロパン酸



エチル 3-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ- $m$ -トリルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 426 ( $MH^+$ )

実施例 153. 3-[3-([2,4-ジクロロアニリノ]カルボニル)オキシメチル]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸

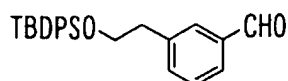


エチル 3-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび2,4-ジクロロフェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 426 ( $MH^+$ )

実施例 154. 2-イソプロポキシ-3-[3-[2-[1-[4-(トリフルオロメチル)アニノ]  
カルボニル]オキシ]エチル]フェニル]プロパン酸

製造例 154a) 3-(2-[1-[1-(第三ブチル)-1,1-ジフェニルシリル]オキシ]エチル)ベン  
ズアルデヒド

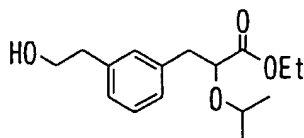


- 、 3-ブロモフェネチルアルコールを N,N-ジメチルホルムアミド 110ml に溶解し、第三ブチルクロジフェニルシラン 16ml およびイミダゾール 8.3g を加えた。室温で終夜攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、1N 塩酸、飽和食塩水にて順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1) 溶出分画より [(3-ブロモフェネチル) オキシ] (第三ブチル) ジフェニルシラン 22.1g を得た。次いで得られた [(3-ブロモフェネチル) オキシ] (第三ブチル) ジフェニルシラン 22.1g をテトラヒドロフラン 200ml に溶解し、窒素雰囲気下、-78℃ に冷却した。ブチルリチウム (1.52M ヘキサン溶液) 37ml を加え、30 分攪拌した後、4-ホルミルモルホリン 10ml を加えた。-78℃ で 1 時間攪拌した後 1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1) 溶出分画より標記化合物 17g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.12 (s, 6H) 0.93 (s, 9H) 4.81 (s, 2H) 7.49-7.53 (m, 1H) 7.60-7.62 (m, 1H) 7.77 (d, J=7.6Hz, 1H) 7.87 (s, 1H) 10.02 (s, 1H)

製造例 154b) エチル 3-[3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-2-イソプロポキシプ  
ロパノエート



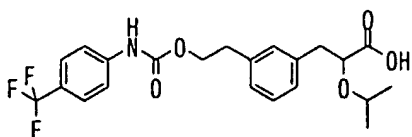
3-(2-[1-[1-(第三ブチル)-1,1-ジフェニルシリル]オキシ]エチル)ベンズアルデヒ

ドおよび2-イソプロポキシホスホノ酢酸ジエチルを用いて製造例 147b)と同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.95 (d, J=6.4Hz, 3H) 1.15 (d, J=6.4Hz, 3H) 1.24 (t, J=6.8Hz, 3H) 2.84 (t, J=6.4Hz, 2H) 2.93 (dd, J=8.4, 14.0Hz, 1H) 2.99 (dd, J=4.8, 14.0Hz, 1H) 3.50 (sept, J=6.4Hz, 1H) 3.84 (br, 2H) 4.05 (dd, J=4.8, 8.4Hz, 1H) 4.14-4.20 (m, 2H) 7.08-7.13 (m, 3H) 7.22 (d, J=7.6Hz, 1H)

実施例 154c) 2-イソプロポキシ-3-[3-[2-([4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル)オキシ]エチル]フェニル]プロパン酸



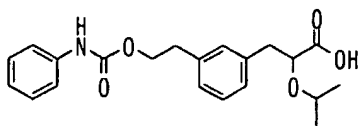
エチル 3-[3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよびα, α, α-トリフルオロ-*p*-トリルイソシアネートを用いて実施例 148と同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.18 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.21 (d, J=6.0Hz, 3H) 2.87-2.99 (m, 1H) 3.09 (d, J=5.2Hz, 2H) 3.76 (sept, J=6.0Hz, 1H) 4.14-4.23 (m, 1H) 4.26 (t, J=5.2Hz, 1H) 4.46-4.53 (m, 1H) 7.09-7.15 (m, 3H) 7.25 (t, J=7.2Hz, 1H) 7.53 (d, J=9.0Hz, 2H) 7.56 (d, J=9.0Hz, 2H) 7.67 (br s, 1H)

MS *m/e* (ESI) 440 (MH<sup>+</sup>)

実施例 155. 3-[3-[2-([アニリノカルボニル)オキシ]エチル]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸

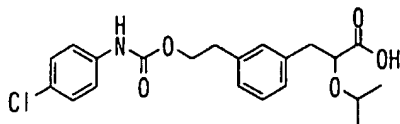


エチル 3-[3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよびフェニルイソシアネートを用いて実施例 148と同様に処理し、標記化合物を

得た。

MS  $m/e$  (ESI) 372 ( $MH^+$ )

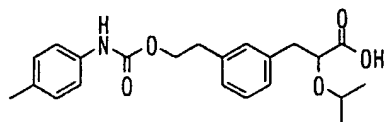
実施例 156. 3-[3-(2-[(4-クロロアニリノ)カルボニル]オキシ)エチル]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



エチル 3-[3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび 4-クロロフェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 406 ( $MH^+$ )

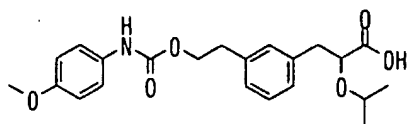
実施例 157. 2-イソプロポキシ-3-[3-(2-[(4-トルイジノ)カルボニル]オキシ)エチル]フェニル]プロパン酸



エチル 3-[3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび *p*-トルイルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 386 ( $MH^+$ )

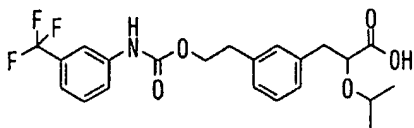
実施例 158. 2-イソプロポキシ-3-[3-(2-[(4-メトキシアニリノ)カルボニル]オキシ)エチル]フェニル]プロパン酸



エチル 3-[3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび 4-メトキシフェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 402 ( $MH^+$ )

実施例 159. 2-イソプロポキシ-3-[3-[2-([3-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル)オキシ]エチル]フェニル]プロパン酸

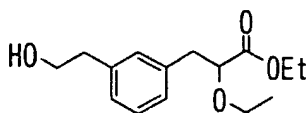


エチル 3-[3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび  $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ- $m$ -トリルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 440 ( $MH^+$ )

実施例 160. 2-エトキシ-3-[3-[2-([4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル)オキシ]エチル]フェニル]プロパン酸

製造例 160a) エチル 2-エトキシ-3-[3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]プロパノエート

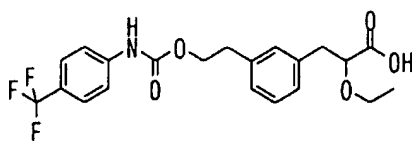


3-(2-[1-(第3ブチル)-1,1-ジフェニルシリル]オキシ)エチル)ベンズアルデヒドおよび 2-エトキシホスホノ酢酸ジエチルを用いて製造例 147b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$ : 1.13 (t,  $J=6.8$ Hz, 3H) 1.22 (t,  $J=7.2$ Hz, 3H) 2.97 (t,  $J=6.8$ Hz, 2H) 3.05 (dd,  $J=5.2, 14.0$ Hz, 1H) 3.11 (dd,  $J=8.4, 14.0$ Hz, 1H) 3.31 (dq,  $J=6.8, 8.8$ Hz, 1H) 3.59 (dq,  $J=6.8, 8.8$ Hz, 1H) 3.87 (dt,  $J=1.6, 6.8$ Hz, 2H) 4.06 (dd,  $J=5.2, 8.4$ Hz, 1H) 4.17 (q,  $J=7.2$ Hz, 2H) 7.16-7.25 (m, 4H)

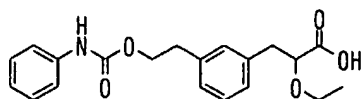
実施例 160b) 2-エトキシ-3-[3-[2-([4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル)オキシ]エチル]フェニル]プロパン酸



エチル 2-エトキシ-3-[3-(2-ヒドロキシエチル) フェニル] プロパノエート 14mg、 $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロトリルイソシアネート 20  $\mu$ l およびピリジン 5  $\mu$ l のテトラヒドロフラン (0.6 ml) 懸濁液を室温にて 11 時間攪拌した。溶媒を留去した後、残渣にエタノール 0.4ml および 5N 水酸化ナトリウム水溶液 0.1ml を加え、室温にて 1.5 時間攪拌した。反応液を水にて希釈し、5N 塩酸にて中和した。酢酸エチルにて抽出し、濃縮した後、残渣の半分量を逆相系のカラムで溶出溶媒として水-アセトニトリル-トリフルオロ酢酸系を用いた HPLC にて精製し、標記化合物 7.8 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 426 ( $MH^+$ )

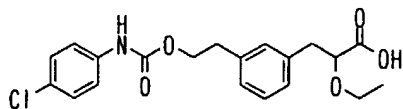
実施例 161. 3-(3-[2-[(アミノカルボニル) オキシ] エチル] フェニル)-2-エトキシプロパン酸



エチル 2-エトキシ-3-[3-(2-ヒドロキシエチル) フェニル] プロパノエートおよびフェニルイソシアネートを用いて実施例 160b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 358 ( $MH^+$ )

実施例 162. 3-[3-(2-[(4-クロロアニリノ)カルボニル] オキシ] エチル) フェニル]-2-エトキシプロパン酸

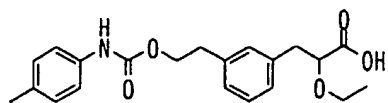


エチル 2-エトキシ-3-[3-(2-ヒドロキシエチル) フェニル] プロパノエートおよび 4-クロロフェニルイソシアネートを用いて実施例 160b) と同様に処理し、標記化合物を得た。



MS  $m/e$  (ESI) 392 ( $MH^+$ )

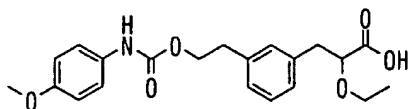
実施例 163. 2-エトキシ-3-[3-(2-[(4-トルイジノカルボニル)オキシ]エチル)フェニル]プロパン酸



エチル 2-エトキシ-3-[3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]プロパノエートおよび *p*-トリルイソシアネートを用いて実施例 160b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 372 ( $MH^+$ )

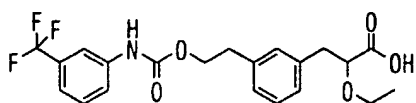
実施例 164. 2-エトキシ-3-[3-(2-[(4-メトキシアニリノ)カルボニル]オキシ]エチル)フェニル]プロパン酸



エチル 2-エトキシ-3-[3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]プロパノエートおよび 4-メトキシフェニルイソシアネートを用いて実施例 160b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 388 ( $MH^+$ )

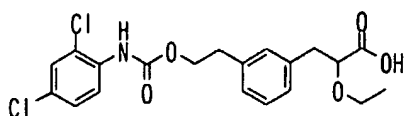
実施例 165. 2-エトキシ-3-[3-(2-[(3-(トリフルオロメチル)アニリノ)カルボニル]オキシ]エチル)フェニル]プロパン酸



エチル 2-エトキシ-3-[3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]プロパノエートおよび  $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ-*m*-トリルイソシアネートを用いて実施例 160b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 426 ( $MH^+$ )

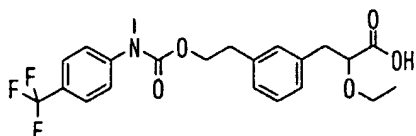
実施例 166. 3-[3-(2-[(2,4-ジクロロアニリノ)カルボニル]オキシ]エチル)フェ

ニル]-2-エトキシプロパン酸

エチル 2-エトキシ-3-[3-(2-ヒドロキシエチル) フェニル] プロパノエートおよび 2,4-ジクロロフェニルイソシアネートを用いて実施例 160b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 426 ( $MH^+$ )

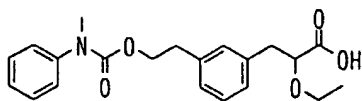
実施例 167. 2-エトキシ-3-[3-[2-([メチル-4-(トリフルオロメチル) アニリノ]カルボニル) オキシ] エチル] フェニル] プロパン酸



2-エトキシ-3-[3-[2-([4-(トリフルオロメチル) アニリノ]カルボニル) オキシ] エチル] フェニル] プロパン酸の合成における HPLC 精製する前の残渣の残り半分量のジメチルスルホキシド (0.5 ml) 溶液に、氷冷下、ヨウ化メチル 0.1 ml および水素化ナトリウム油状物 10 mg を加え、室温まで徐々に昇温しながら 12 時間攪拌した。反応液を水にて希釈し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮した後、残渣にエタノール 0.4 ml および 5N 水酸化ナトリウム水溶液 0.1 ml を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を水にて希釈し、5N 塩酸にて中和した。酢酸エチルにて抽出し、濃縮した後、残渣を逆相系のカラムで溶出溶媒として水-アセトニトリル-トリフルオロ酢酸系を用いた HPLC にて精製し、標記化合物 3.4 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 440 ( $MH^+$ )

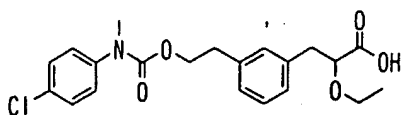
実施例 168. 2-エトキシ-3-[3-[2-([メチルアニリノ]カルボニル) オキシ] エチル] フェニル] プロパン酸



実施例 167 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 372 ( $MH^+$ )

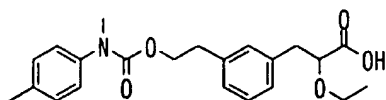
実施例 169. 3-[3-[2-([4-クロロ(メチル)アニリノ]カルボニル)オキシ)エチル]フェニル]-2-エトキシプロパン酸



実施例 167 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 406 ( $MH^+$ )

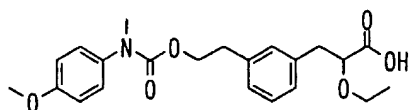
実施例 170. 3-[3-[2-([4-ジメチルアニリノ]カルボニル)オキシ)エチル]フェニル]-2-エトキシプロパン酸



実施例 167 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 386 ( $MH^+$ )

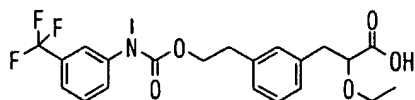
実施例 171. 2-エトキシ-3-[3-[2-([4-メトキシ(メチル)アニリノ]カルボニル)オキシ)エチル]フェニル]プロパン酸



実施例 167 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 402 ( $MH^+$ )

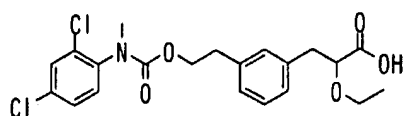
実施例 172. 2-エトキシ-3-[3-[2-([メチル-3-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル)オキシ)エチル]フェニル]プロパン酸



実施例 167 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 440 ( $MH^+$ )

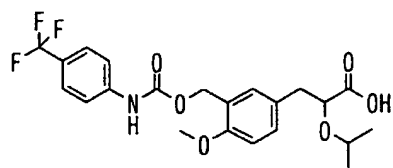
実施例 173. 3-[3-[2-([2,4-ジクロロ(メチル)アニリノ]カルボニル)オキシ)エチル]フェニル]-2-エトキシプロパン酸



実施例 167 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 440 ( $MH^+$ )

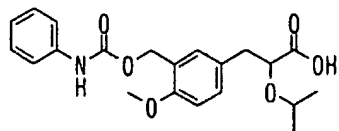
実施例 174. 2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル)オキシ)メチル]フェニル]プロパン酸



エチル 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび  $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ-*p*-トリルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 456 ( $MH^+$ )

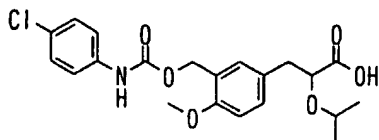
実施例 175. 3-[3-([4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル)オキシ)メチル]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



エチル 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよびフェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 388 ( $MH^+$ )

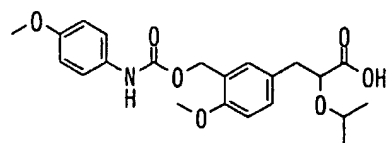
実施例 176. 3-[3-([4-クロロアニリノ)カルボニル]オキシメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



エチル 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび 4-クロロフェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 422 ( $MH^+$ )

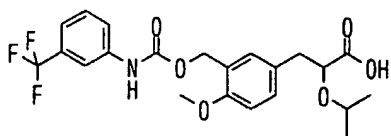
実施例 177. 2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([4-メトキシアニリノ)カルボニル]オキシメチル]フェニル]プロパン酸



エチル 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび 4-メトキシフェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 418 ( $MH^+$ )

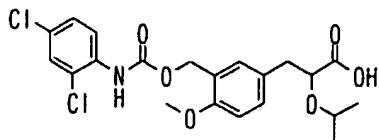
実施例 178. 2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([3-(トリフルオロメチル)アニリノ)カルボニル]オキシメチル]フェニル]プロパン酸



エチル 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび  $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ- $m$ -トリルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 456 ( $MH^+$ )

実施例 179. 3-[3-([2,4-ジクロロ]カルボニル]オキシメチル)-4-メトキシフ

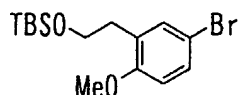
エニル]-2-イソプロポキシプロパン酸

エチル 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび 2,4-ジクロロフェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 456 ( $MH^+$ )

実施例 180. 2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-(2-[[3-メトキシアニリノ)カルボニル]オキシ]エチル)フェニル]プロパン酸

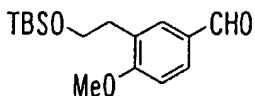
製造例 180a) [(5-ブロモ-2-メトキシフェネチル)オキシ] (第三ブチル)ジメチルシラン



2-メトキシフェネチルアルコールを用いて製造例 117a) と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$ : 0.07 (s, 6H) 0.88 (s, 9H) 2.82 (t,  $J=6.8$ Hz, 2H) 3.79 (t,  $J=6.8$ Hz, 2H) 3.81 (s, 3H) 6.73 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H) 7.26-7.30 (m, 1H)

製造例 180b) 3-(2-[[1-(第三ブチル)-1,1-ジメチルシリル]オキシ]エチル)-4-メトキシベンズアルデヒド

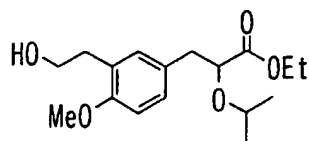
[(5-ブロモ-2-メトキシフェネチル)オキシ] (第三ブチル)ジメチルシランを用いて製造例 117b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$ : 0.07 (s, 6H) 0.88 (s, 9H) 2.93 (t,  $J=6.8$ Hz, 2H) 3.83 (t,  $J=6.8$ Hz, 2H) 3.94 (s, 3H) 6.98 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H) 7.74 (d,  $J=2.4$ Hz, 1H) 7.78 (dd,  $J=2.4, 8.4$ Hz,

1H) 7.26-7.30 (m, 1H) 9.90 (s, 1H)

製造例 180c) エチル 3-[3-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエート



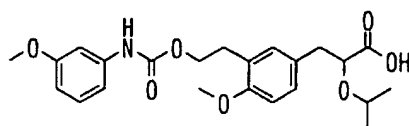
3-(2-[1-(第3ブチル)-1,1-ジメチルシリル]オキシ)エチル)-4-メトキシベンズアルデヒド

および2-イソプロポキシホスホノ酢酸ジエチルを用いて製造例 147b)と同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.98 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.15 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.24 (t, J=6.8Hz, 3H) 2.85-2.95 (m, 4H) 3.51 (sept, J=6.0Hz, 1H) 3.78-3.84 (m, 2H) 3.80 (s, 3H) 4.01 (dd, J=4.8, 8.0Hz, 1H) 4.14-4.20 (m, 2H) 6.78 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.04 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.08 (dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H)

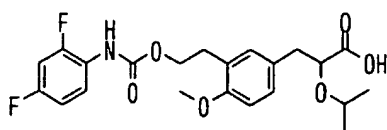
実施例 180d) 2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-(2-[[(3-メトキシアニリノ)カルボニル]オキシ)エチル]フェニル]プロパン酸



エチル 3-[3-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび3-メトキシフェニルイソシアネートを用いて実施例 148と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 432 (MH<sup>+</sup>)

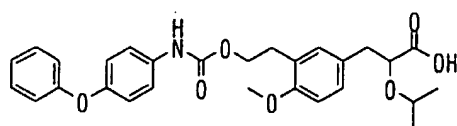
実施例 181. 3-[3-(2-[[(2,4-ジフルオロアニリノ)カルボニル]オキシ)エチル]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



エチル 3-[3-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび2,4-ジフルオロフェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 438 ( $MH^+$ )

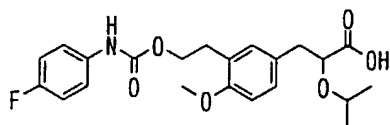
実施例 182. 2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-(2-[(4-フェノキシアニリノ)カルボニル]オキシ)エチル]フェニル]プロパン酸



エチル 3-[3-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび4-フェノキシフェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 494 ( $MH^+$ )

実施例 183. 3-[3-(2-[(4-フルオロアニリノ)カルボニル]オキシ)エチル]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸

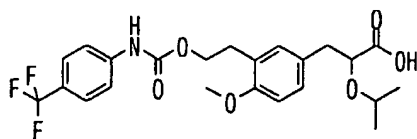


エチル 3-[3-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび4-フルオロフェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 420 ( $MH^+$ )

実施例 184. 2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-(2-[(4-(トリフルオロメチル)アニリノ)カルボニル]オキシ)エチル]フェニル]プロパン酸

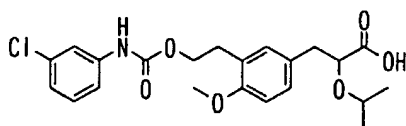




エチル 3-[3-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび  $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ-*p*-トリルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 470 ( $MH^+$ )

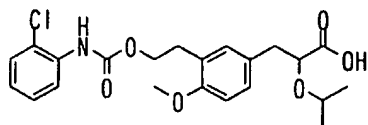
実施例 185. 3-[3-(2-[(3-クロロアニリノ)カルボニル]オキシ)エチル]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



エチル 3-[3-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび 3-クロロフェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 436 ( $MH^+$ )

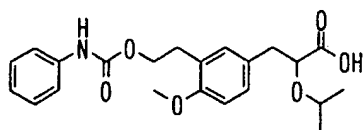
実施例 186. 3-[3-(2-[(2-クロロアニリノ)カルボニル]オキシ)エチル]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



エチル 3-[3-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび 2-クロロフェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 436 ( $MH^+$ )

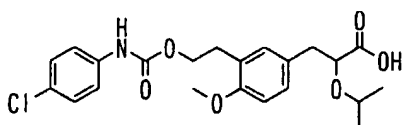
実施例 187. 3-(3-[2-[(アニリノカルボニル)オキシ)エチル]-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸



エチル 3-[3-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよびフェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 402 ( $MH^+$ )

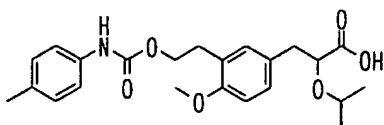
実施例 188. 3-[3-(2-[(4-クロロアニリノ)カルボニル]オキシ)エチル]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



エチル 3-[3-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび4-クロロフェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 436 ( $MH^+$ )

実施例 189. 2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-[2-[(4-トルイジノカルボニル)オキシ]エチル]フェニル)プロパン酸

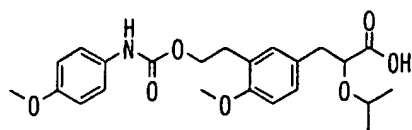


エチル 3-[3-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび

トリアルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 416 ( $MH^+$ )

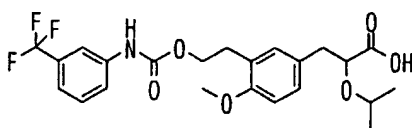
実施例 190. 2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-(2-[(4-メトキシアニリノ)カルボニル]オキシ)エチル]フェニル]プロパン酸



エチル 3-[3-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび4-メトキシフェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 432 ( $MH^+$ )

実施例 191. 2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-[2-([3-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル)オキシ]エチル]フェニル]プロパン酸

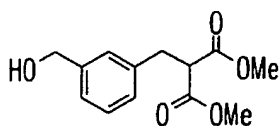


エチル 3-[3-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび  $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ-*m*-トリルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 470 ( $MH^+$ )

実施例 192. ジメチル 2-[3-[2-([4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル)オキシ]メチル]ベンジル]マロネート

製造例 192a) ジメチル 2-[3-(ヒドロキシメチル)ベンジル]マロネート



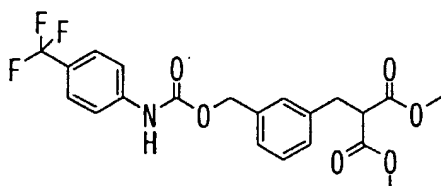
3-([1-(第三ブチル)-1,1-ジメチルシリル]オキシ)メチル)ベンズアルデヒド 1.5g およびマロン酸ジメチル 1.6g をトルエン 20ml に溶解し、ピペリジン 90  $\mu$ l および酢酸 52  $\mu$ l を加え、ディーンスターク装置を用いて加熱還流した。9 時間後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1) 溶出分画よりジメチル 2-[3-([1-(第三ブチル)-1,1-ジメチルシリル]オキシ)メチル]フェニル]メチレン]マロネート 5.8g を得た。次いで得

られたジメチル 2-[3-([1-(第三ブチル)-1,1-ジメチルシリル]オキシ)メチル]フェニル]メチレン]マロネート 5.8g をメタノール 3ml および 1,4-ジオキサン 15ml の混合溶液に溶解し、10%パラジウム炭素 0.20g を加え、水素雰囲気下で 5 時間攪拌した。触媒を濾過し溶媒を減圧留去した後、得られた粗生成物をテトラヒドロフラン 12ml に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリド (1M テトラヒドロフラン溶液) 8.0ml を加えた。室温にて終夜攪拌した後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を水、飽和食塩水にて洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1) 溶出分画より標記化合物 0.95g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 3.23 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 3.68 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 3.70 (s, 6H) 4.66 (d,  $J=4.4\text{Hz}$ , 2H) 7.11-7.30 (m, 4H)

実施例 192b) ジメチル 2-[3-[2-([4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル)オキシ)メチル]ベンジル]マロネート



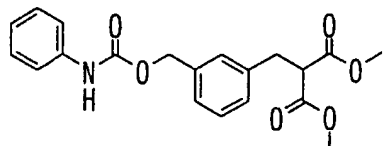
ジメチル 2-[3-(ヒドロキシメチル)ベンジル]マロネート 63mg、 $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ-*p*-トリルイソシアネート 47 mg およびピリジン 30  $\mu\text{l}$  のテトラヒドロフラン (2.0 ml) 懸濁液を室温にて 19 時間攪拌した。溶媒を留去した後、残渣にジクロロメタンを加えた。不溶物を濾去し濾液を濃縮した後、残渣を逆相系のカラムで溶出溶媒として水-アセトニトリル-トリフルオロ酢酸系を用いた HPLC にて精製し、標記化合物 71 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 3.24 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 3.68 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 3.70 (s, 6H) 5.18 (s, 2H) 7.17-7.31 (m, 4H) 7.50-7.59 (m, 4H)

MS  $m/e$  (ESI) 440 ( $\text{MH}^+$ )

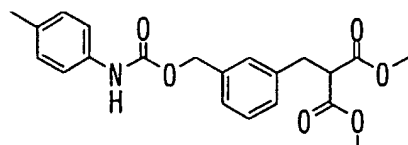
実施例 193. ジメチル 2-[3-[(アミノカルボニル)オキシ]メチル]ベンジル]マロネート



ジメチル 2-[3-(ヒドロキシメチル)ベンジル]マロネートおよびフェニルイソシアネートを用いて実施例 192b)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 372 ( $MH^+$ )

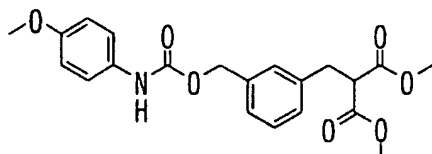
実施例 194. ジメチル 2-[3-[(4-トルイジノカルボニル)オキシ]メチル]ベンジル]マロネート



ジメチル 2-[3-(ヒドロキシメチル)ベンジル]マロネートおよび *p*-トリルイソシアネートを用いて実施例 192b)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 386 ( $MH^+$ )

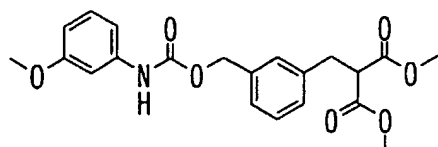
実施例 195. ジメチル 2-[3-[(4-メトキシアニリノ)カルボニル]オキシ]メチル]ベンジル]マロネート



ジメチル 2-[3-(ヒドロキシメチル)ベンジル]マロネートおよび 4-メトキシフェニルイソシアネートを用いて実施例 192b)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 402 ( $MH^+$ )

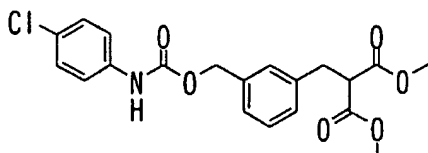
実施例 196. ジメチル 2-[3-[(3-メトキシアニリノ)カルボニル]オキシ]メチル]

ベンジル] マロネート

ジメチル 2-[3-(ヒドロキシメチル) ベンジル] マロネートおよび 3-メトキシフェニルイソシアネートを用いて実施例 192b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 402 ( $MH^+$ )

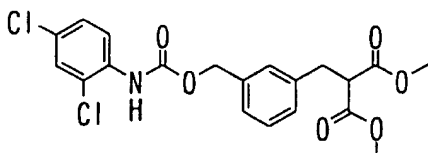
実施例 197. ジメチル 2-[3-([4-(4-クロロアニリノ)カルボニル]オキシ)メチル] ベンジル] マロネート



ジメチル 2-[3-(ヒドロキシメチル) ベンジル] マロネートおよび 4-クロロフェニルイソシアネートを用いて実施例 192b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 406 ( $MH^+$ )

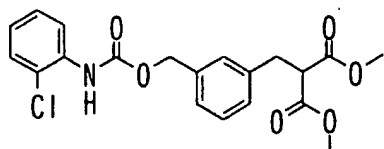
実施例 198. ジメチル 2-[3-([2,4-ジクロロアニリノ)カルボニル]オキシ)メチル] ベンジル] マロネート



ジメチル 2-[3-(ヒドロキシメチル) ベンジル] マロネートおよび 2,4-ジクロロフェニルイソシアネートを用いて実施例 192b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 440 ( $MH^+$ )

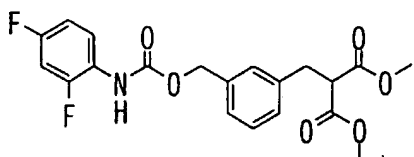
実施例 199. ジメチル 2-[3-([2-(2-クロロアニリノ)カルボニル]オキシ)メチル] ベンジル] マロネート



ジメチル 2-[3-(ヒドロキシメチル)ベンジル]マロネートおよび2-クロロフェニルイソシアネートを用いて実施例 192b)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 406 ( $MH^+$ )

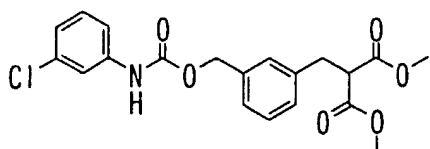
実施例 200. ジメチル 2-[3-([(2,4-ジフルオロアニリノ)カルボニル]オキシ)メチル)ベンジル]マロネート



ジメチル 2-[3-(ヒドロキシメチル)ベンジル]マロネートおよび2,4-ジフルオロフェニルイソシアネートを用いて実施例 192b)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 408 ( $MH^+$ )

実施例 201. ジメチル 2-[3-([(3-クロロアニリノ)カルボニル]オキシ)メチル)ベンジル]マロネート

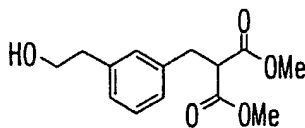


ジメチル 2-[3-(ヒドロキシメチル)ベンジル]マロネートおよび3-クロロフェニルイソシアネートを用いて実施例 192b)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 406 ( $MH^+$ )

実施例 202. ジメチル 2-[3-[2-([(4-(トリフルオロメチル)アニリノ)カルボニル]オキシ)エチル]ベンジル]マロネート

製造例 202a) ジメチル 2-[3-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]マロネート

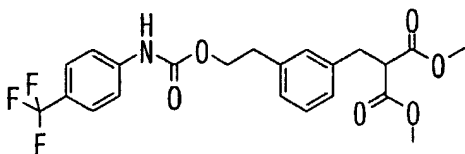


3-(2-[1-(第3ブチル)-1,1-ジフェニルシリル]オキシ)エチル)ベンズアルデヒドおよびマロン酸ジメチルを用いて製造例 192a)と同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.83 (t, J=6.4Hz, 2H) 3.21 (d, J=8.0Hz, 2H) 3.67 (t, J=8.0Hz, 1H) 3.70 (s, 6H) 3.84 (t, J=6.4Hz, 2H) 7.06-7.10 (m, 3H) 7.21-7.25 (m, 1H)

実施例 202b) ジメチル 2-[3-[2-[1-[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル]オキシ)エチル]ベンジル]マロネート



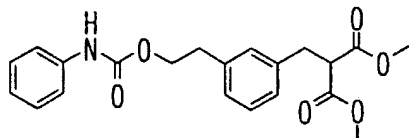
ジメチル 2-[3-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]マロネートおよびα, α, α-トリフルオロ-p-トリルイソシアネートを用いて実施例 192b)と同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.93 (t, J=6.4Hz, 2H) 3.23 (d, J=7.6Hz, 2H) 3.69 (t, J=7.6Hz, 1H) 3.70 (s, 6H) 4.35 (t, J=6.4Hz, 2H) 7.06-7.11 (m, 3H) 7.25 (t, J=7.2Hz, 1H) 7.52-7.56 (m, 4H)

MS m/e (ESI) 454 (MH<sup>+</sup>)

実施例 203. ジメチル 2-[3-[2-[(アニリノカルボニル)オキシ]エチル]ベンジル]マロネート



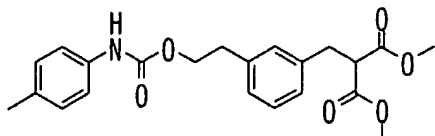
ジメチル 2-[3-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]マロネートおよびフェニルイソ



シアネートを用いて実施例 192b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 386 ( $MH^+$ )

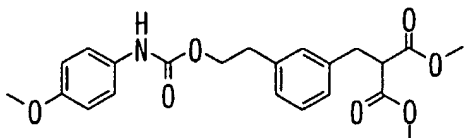
実施例 204. ジメチル 2-(3-[2-[(4-トリイジノカルボニル) オキシ] エチル] ベンジル) マロネート



ジメチル 2-[3-(2-ヒドロキシエチル) ベンジル] マロネートおよび *p*-トリルイソシアネートを用いて実施例 192b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 400 ( $MH^+$ )

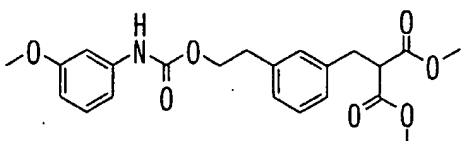
実施例 205. ジメチル 2-(3-[2-[(4-メトキシアニリノカルボニル) オキシ] エチル] ベンジル) マロネート



ジメチル 2-[3-(2-ヒドロキシエチル) ベンジル] マロネートおよび 4-メトキシフェニルイソシアネートを用いて実施例 192b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 416 ( $MH^+$ )

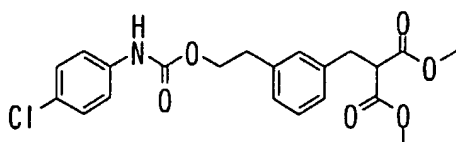
実施例 206. ジメチル 2-(3-[2-[(3-メトキシアニリノカルボニル) オキシ] エチル] ベンジル) マロネート



ジメチル 2-[3-(2-ヒドロキシエチル) ベンジル] マロネートおよび 3-メトキシフェニルイソシアネートを用いて実施例 192b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 416 ( $MH^+$ )

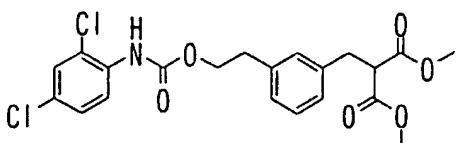
実施例 207. ジメチル 2-(3-[2-[(4-クロロアニリノカルボニル) オキシ] エチル] ベンジル) マロネート



ジメチル 2-[3-(2-(ヒドロキシエチル) ベンジル) マロネートおよび 4-クロロフェニルイソシアネートを用いて実施例 192b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 420 ( $MH^+$ )

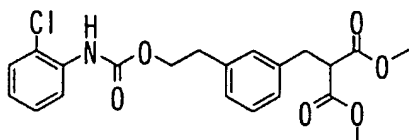
実施例 208. ジメチル 2-(3-[2-[(2,4-ジクロロアニリノカルボニル)オキシ]エチル]ベンジル) マロネート



ジメチル 2-[3-(2-(ヒドロキシエチル) ベンジル) マロネートおよび 2,4-ジクロロフェニルイソシアネートを用いて実施例 192b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 454 ( $MH^+$ )

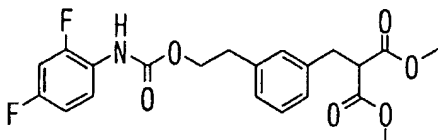
実施例 209. ジメチル 2-(3-[2-[(2-クロロアニリノカルボニル)オキシ]エチル]ベンジル) マロネート



ジメチル 2-[3-(2-(ヒドロキシエチル) ベンジル) マロネートおよび 2-クロロフェニルイソシアネートを用いて実施例 192b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 420 ( $MH^+$ )

実施例 210. ジメチル 2-(3-[2-[(2,4-ジフルオロアニリノカルボニル)オキシ]エチル]ベンジル) マロネート

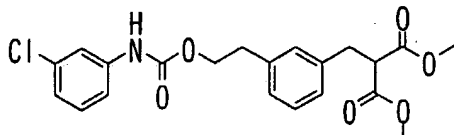


ジメチル 2-[3-(2-(ヒドロキシエチル) ベンジル) マロネートおよび 2,4-ジフルオロ

ロフェニルイソシアネートを用いて実施例 192b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 422 ( $MH^+$ )

実施例 211. ジメチル 2-(3-[2-[(3-クロロアニリノカルボニル) オキシ] エチル] ベンジル) マロネート

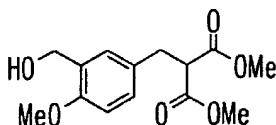


ジメチル 2-[3-(2-ヒドロキシエチル) ベンジル] マロネートおよび 3-クロロフェニルイソシアネートを用いて実施例 192b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 420 ( $MH^+$ )

実施例 212. ジメチル 2-(3-[[[アニリノカルボニル) オキシ] メチル]-4-メトキシ ベンジル) マロネート

製造例 212a) ジメチル 2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシベンジル] マロネート

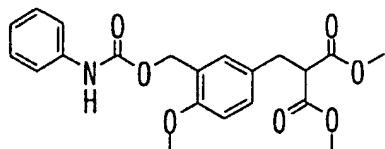


3-[[[1-(第三ブチル)-1,1-ジメチルシリル] オキシ] メチル]-4-メトキシベンズアルデヒドおよびマロン酸ジメチルを用いて製造例 192a) と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$ : 3.16 (d,  $J=8.0$ Hz, 2H) 3.68 (t,  $J=8.0$ Hz, 1H) 3.70 (s, 6H) 3.84 (s, 3H) 4.64 (d,  $J=6.0$ Hz, 2H) 6.79 (d,  $J=9.2$ Hz, 1H) 7.09-7.11 (m, 2H)

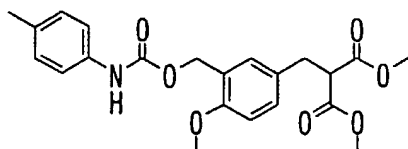
実施例 212b) ジメチル 2-(3-[[[アニリノカルボニル) オキシ] メチル]-4-メトキシ ベンジル) マロネート



ジメチル 2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシベンジル] マロネートおよびフェニルイソシアネートを用いて実施例 192b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 402 ( $MH^+$ )

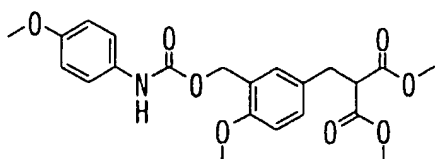
実施例 213. ジメチル 2-(4-メトキシ-3-[[4-(トルイジノカルボニル)オキシ]メチル]ベンジル)マロネート



ジメチル 2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシベンジル] マロネートおよび *p*-トリルイソシアネートを用いて実施例 192b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 416 ( $MH^+$ )

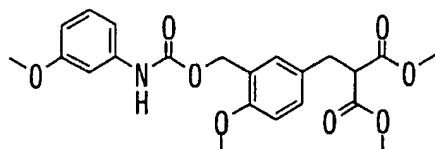
実施例 214. ジメチル 2-[4-メトキシ-3-([[(4-メトキシアニリノ)カルボニル]  
オキシ]メチル)ベンジル]マロネート



ジメチル 2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシベンジル] マロネートおよび 4-メトキシフェニルイソシアネートを用いて実施例 192b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 432 ( $MH^+$ )

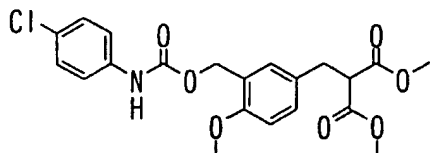
実施例 215. ジメチル 2-[4-メトキシ-3-((3-メトキシアニリノ)カルボニル)オキシ]メチル)ベンジル]マロネート



ジメチル 2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシベンジル] マロネートおよび 3-メトキシフェニルイソシアネートを用いて実施例 192b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 432 ( $MH^+$ )

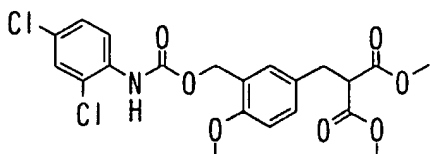
実施例 216. ジメチル 2-[3-([4-クロロアニリノ)カルボニル]オキシ)メチル]-4-メトキシベンジル] マロネート



ジメチル 2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシベンジル] マロネートおよび 4-クロロフェニルイソシアネートを用いて実施例 192b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 436 ( $MH^+$ )

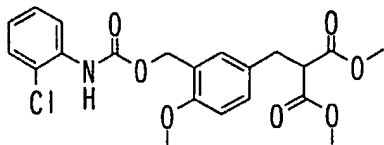
実施例 217. ジメチル 2-[3-([2,4-ジクロロアニリノ)カルボニル]オキシ)メチル]-4-メトキシベンジル] マロネート



ジメチル 2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシベンジル] マロネートおよび 2,4-ジクロロフェニルイソシアネートを用いて実施例 192b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 470 ( $MH^+$ )

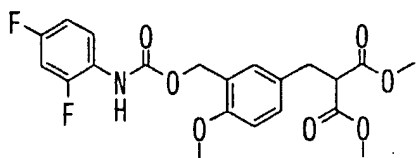
実施例 218. ジメチル 2-[3-([(2-クロロアニリノ)カルボニル]オキシ)メチル)-4-メトキシベンジル]マロネート



ジメチル 2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシベンジル]マロネートおよび 2-クロロフェニルイソシアネートを用いて実施例 192b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 436 ( $MH^+$ )

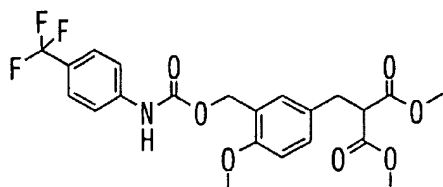
実施例 219. ジメチル 2-[3-([(2,4-ジフルオロアニリノ)カルボニル]オキシ)メチル)-4-メトキシベンジル]マロネート



ジメチル 2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシベンジル]マロネートおよび 2,4-ジフルオロフェニルイソシアネートを用いて実施例 192b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 438 ( $MH^+$ )

実施例 220. ジメチル 2-[3-([(2,4-ジフルオロアニリノ)カルボニル]オキシ)メチル)-4-メトキシベンジル]マロネート



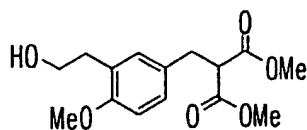
ジメチル 2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシベンジル]マロネートおよび  $\alpha, \alpha$ -トリフルオロ- $p$ -トリルイソシアネートを用いて実施例 192b) と同様に処理

し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 470 ( $MH^+$ )

実施例 221. ジメチル 2-(3-[2-[(アミノカルボニル)オキシ]エチル]-4-メトキシベンジル)マロネート

製造例 221a) ジメチル 2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシベンジル]マロネート

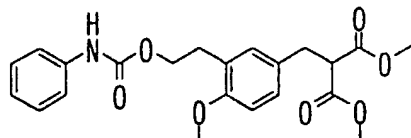


3-(2-[[1-(第三ブチル)-1,1-ジメチルシリル]オキシ]エチル)-4-メトキシベンズアルデヒドおよびマロン酸ジメチルを用いて製造例 192a)と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$ : 2.86 (t,  $J=6.4$ Hz, 2H) 3.14 (d,  $J=8.0$ Hz, 2H) 3.62 (t,  $J=8.0$ Hz, 1H) 3.70 (s, 6H) 3.80 (s, 3H) 3.81 (t,  $J=6.4$ Hz, 2H) 6.77 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H) 6.98 (d,  $J=2.4$ Hz, 1H) 7.04 (dd,  $J=2.4, 8.4$ Hz, 1H)

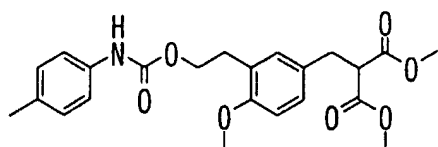
実施例 221b) ジメチル 2-(3-[2-[(アミノカルボニル)オキシ]エチル]-4-メトキシベンジル)マロネート



ジメチル 2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシベンジル]マロネートおよびフェニルイソシアネートを用いて実施例 192b)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 416 ( $MH^+$ )

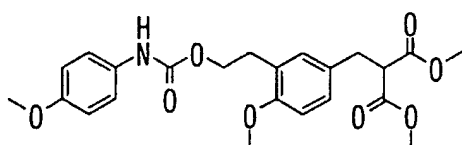
実施例 222. ジメチル 2-(4-メトキシ-3-[2-[(4-トルイジノカルボニル)オキシ]エチル]ベンジル)マロネート



ジメチル 2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシベンジル] マロネートおよび *p*-トリルイソシアネートを用いて実施例 192b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 430 ( $MH^+$ )

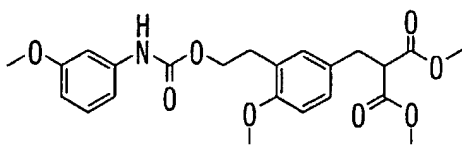
実施例 223. ジメチル 2-[4-メトキシ-3-(2-[[(4-メトキシアニリノ)カルボニル]  
オキシ)エチル)ベンジル]マロネート



ジメチル 2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシベンジル] マロネートおよび 4-メトキシフェニルイソシアネートを用いて実施例 192b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 446 ( $MH^+$ )

実施例 224. ジメチル 2-[4-メトキシ-3-(2-[[ (3-メトキシアニリノ) カルボニル]  
オキシ] エチル) ベンジル] マロネート

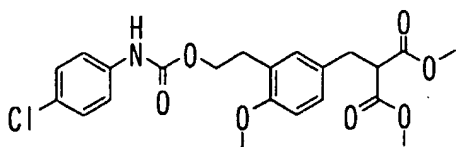


ジメチル 2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシベンジル]マロネートおよび 3-メトキシフェニルイソシアネートを用いて実施例 192b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 446 ( $MH^+$ )

実施例 225. ジメチル 2-[3-(2-[[4-クロロアニリノ]カルボニル]オキシ)エチル)-4-メトキシベンジル]マロネート

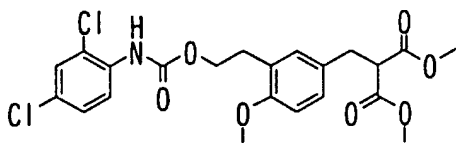




ジメチル 2-[3-(2-(ヒドロキシエチル)-4-メトキシベンジル] マロネートおよび 4-クロロフェニルイソシアネートを用いて実施例 192b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 450 ( $MH^+$ )

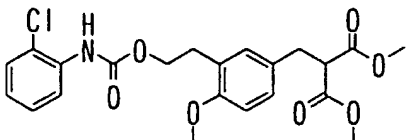
実施例 226. ジメチル 2-[3-(2-[(2,4-ジクロロアニリノ)カルボニル]オキシ]エチル)-4-メトキシベンジル] マロネート



ジメチル 2-[3-(2-(ヒドロキシエチル)-4-メトキシベンジル] マロネートおよび 2,4-ジクロロフェニルイソシアネートを用いて実施例 192b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 484 ( $MH^+$ )

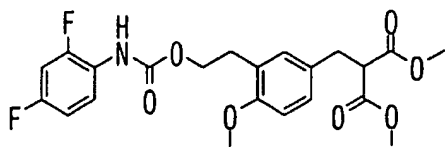
実施例 227. ジメチル 2-[3-(2-[(2-クロロアニリノ)カルボニル]オキシ]エチル)-4-メトキシベンジル] マロネート



ジメチル 2-[3-(2-(ヒドロキシエチル)-4-メトキシベンジル] マロネートおよび 2-クロロフェニルイソシアネートを用いて実施例 192b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 450 ( $MH^+$ )

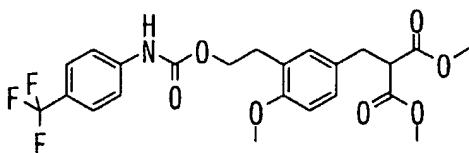
実施例 228. ジメチル 2-[3-(2-[(2,4-ジフルオロアニリノ)カルボニル]オキシ]エチル)-4-メトキシベンジル] マロネート



ジメチル 2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシベンジル] マロネートおよび 2,4-ジフルオロフェニルイソシアネートを用いて実施例 192b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 452 ( $MH^+$ )

実施例 229. ジメチル 2-[4-メトキシ-3-[2-([4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル)オキシ]エチル]ベンジル] マロネート

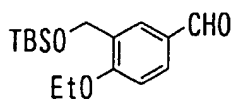


ジメチル 2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシベンジル] マロネートおよび  $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ-*p*-トリルイソシアネートを用いて実施例 192b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 484 ( $MH^+$ )

実施例 230. ジメチル 2-[3-([4-(アニリノカルボニル)オキシ]メチル)-4-エトキシベンジル] マロネート

製造例 230a) 3-([4-(第三ブチル)-1,1-ジメチルシリル]オキシ]メチル)-4-エトキシベンズアルデヒド

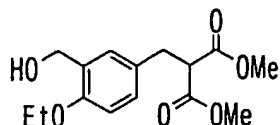


2-エトキシベンジルアルコールを用いて製造例 117a) に引き続き製造例 117b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$ : 0.12 (s, 6H) 0.93 (s, 9H) 1.40 (t,  $J=6.8$ Hz, 3H) 4.11 (q,  $J=6.8$ Hz, 2H) 4.74 (s, 2H) 6.90 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H) 7.76 (dd,  $J=1.6, 8.4$ Hz, 1H) 7.97 (d,  $J=1.6$ Hz, 1H) 9.86 (s, 1H)

製造例 230b) ジメチル 2-[4-エトキシ-3-(ヒドロキシメチル)ベンジル]マロネート

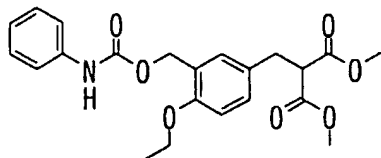


3-([1-(第三ブチル)-1,1-ジメチルシリル]オキシ)メチル)-4-エトキシベンズアルデヒドおよびマロン酸ジメチルを用いて製造例 192a)と同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.42 (d, J=6.8Hz, 3H) 3.15 (d, J=8.0Hz, 2H) 3.63 (t, J=8.0Hz, 1H) 3.70 (s, 6H) 4.05 (q, J=6.8Hz, 2H) 4.65 (d, J=6.4Hz, 2H) 6.77 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.06-7.09 (m, 2H)

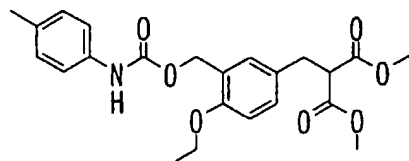
実施例 230c) ジメチル 2-(3-[(アニリノカルボニル)オキシ]メチル)-4-エトキシベンジル)マロネート



ジメチル 2-[4-エトキシ-3-(ヒドロキシメチル)ベンジル]マロネートおよびフェニルイソシアネートを用いて実施例 192b)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI). 416 (MH<sup>+</sup>)

実施例 231. ジメチル 2-(4-エトキシ-3-[(4-トルイジノカルボニル)オキシ]メチル)ベンジル)マロネート

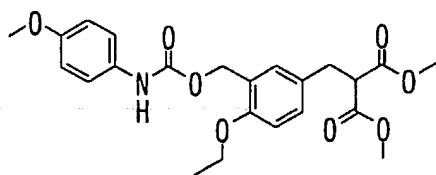


ジメチル 2-[4-エトキシ-3-(ヒドロキシメチル)ベンジル]マロネートおよび *p*-ト

リルイソシアネートを用いて実施例 192b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 430 ( $MH^+$ )

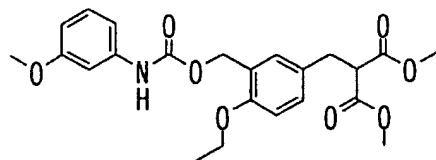
実施例 232. ジメチル 2-[4-エトキシ-3-([(4-メトキシアニリノ)カルボニル]オキシ)メチル)ベンジル]マロネート



ジメチル 2-[4-エトキシ-3-(ヒドロキシメチル)ベンジル]マロネートおよび 4-メトキシフェニルイソシアネートを用いて実施例 192b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 446 ( $MH^+$ )

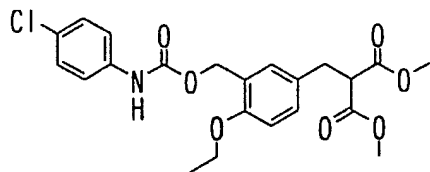
実施例 233. ジメチル 2-[4-エトキシ-3-([(3-メトキシアニリノ)カルボニル]オキシ)メチル)ベンジル]マロネート



ジメチル 2-[4-エトキシ-3-(ヒドロキシメチル)ベンジル]マロネートおよび 3-メトキシフェニルイソシアネートを用いて実施例 192b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 446 ( $MH^+$ )

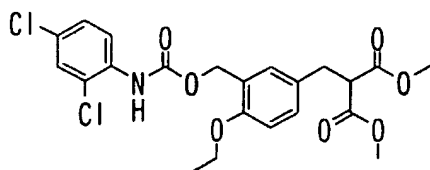
実施例 234. ジメチル 2-[3-([(4-クロロアニリノ)カルボニル]オキシ)メチル]-4-エトキシベンジル]マロネート



ジメチル 2-[4-エトキシ-3-(ヒドロキシメチル)ベンジル]マロネートおよび 4-クロロフェニルイソシアネートを用いて実施例 192b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 450 ( $MH^+$ )

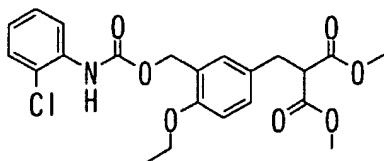
実施例 235. ジメチル 2-[3-([(2,4-ジクロロアニリノ)カルボニル]オキシ)メチル]-4-エトキシベンジル]マロネート



ジメチル 2-[4-エトキシ-3-(ヒドロキシメチル)ベンジル]マロネートおよび 2,4-ジクロロフェニルイソシアネートを用いて実施例 192b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 484 ( $MH^+$ )

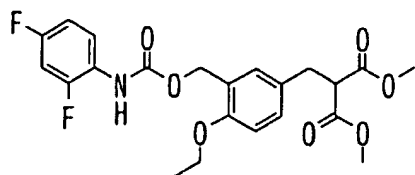
実施例 236. ジメチル 2-[3-([(2-クロロアニリノ)カルボニル]オキシ)メチル]-4-エトキシベンジル]マロネート



ジメチル 2-[4-エトキシ-3-(ヒドロキシメチル)ベンジル]マロネートおよび 2-クロロフェニルイソシアネートを用いて実施例 192b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 450 ( $MH^+$ )

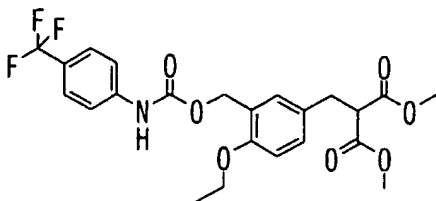
実施例 237. ジメチル 2-[3-([(2,4-ジフルオロアニリノ)カルボニル]オキシ)メチル]-4-エトキシベンジル]マロネート



ジメチル 2-[4-エトキシ-3-(ヒドロキシメチル)ベンジル]マロネートおよび 2,4-ジフルオロフェニルイソシアネートを用いて実施例 192b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 452 ( $MH^+$ )

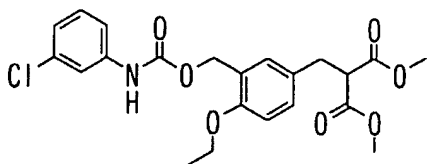
実施例 238. ジメチル 2-[4-エトキシ-3-(((4-(トリフルオロメチル)アニリノ)カルボニル)オキシ)メチル]ベンジル]マロネート



ジメチル 2-[4-エトキシ-3-(ヒドロキシメチル)ベンジル]マロネートおよび  $\alpha$ ,  $\alpha$ -トリフルオロ-*p*-トリルイソシアネートを用いて実施例 192b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 484 ( $MH^+$ )

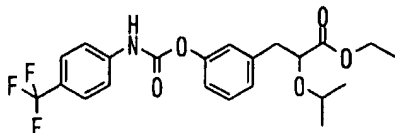
実施例 239. ジメチル 2-[3-(((3-クロロアニリノ)カルボニル)オキシ)メチル]-4-エトキシベンジル]マロネート



ジメチル 2-[4-エトキシ-3-(ヒドロキシメチル)ベンジル]マロネートおよび 3-クロロフェニルイソシアネートを用いて実施例 192b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 450 ( $MH^+$ )

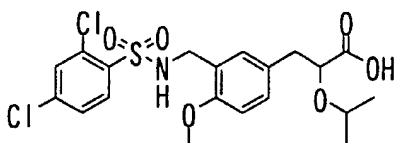
実施例 240. エチル 2-イソプロポキシ-3-[3-(4-(トリフルオロメチル)アニリノ)カルボニルオキシ]フェニル]プロパノエート



エチル 3-(3-ヒドロキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパノエートおよび  $\alpha$ ,  $\alpha$ -トリフルオロ-*p*-トリルイソシアネートを用いて実施例 192b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 484 ( $MH^+$ )

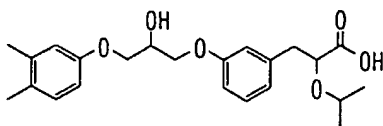
実施例 241. 3-[3-([2,4-ジクロロフェニル]スルホニル)アミノ]メチル]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



エチル 3-[3-(アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエート 33mg および 2,4-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド 25mg のジクロロメタン 0.8ml 溶液に、氷冷下ピリジン 40  $\mu$ l を加え、室温で 4 時間攪拌した。溶媒を留去した後、残さにエタノール 1.0ml および 2N 水酸化ナトリウム水溶液 0.3ml を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液を水にて希釈し、2N 塩酸にて中和した。酢酸エチルにて抽出し、濃縮した後、残さを逆相系のカラムで溶出溶媒として水-アセトニトリル-トリフルオロ酢酸系を用いた HPLC にて精製し、標記化合物 2.0 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 476 ( $MH^+$ )

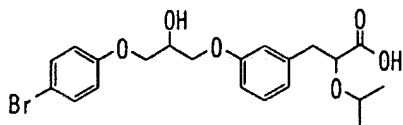
実施例 242. 3-[3-[3-(3,4-ジメチルフェノキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ]-フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



3, 4-ジメチルフェノールを用いて、実施例 1c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 425 ( $MNa^+$ )

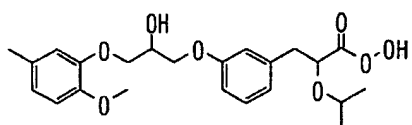
実施例 243. 3-[3-[3-(4-ブromo-フェノキシ)-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-フェニル]-2-イソプロポキシ-プロパン酸



4-ブromoフェノールを用いて、実施例 1c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 475 ( $MNa^+$ )

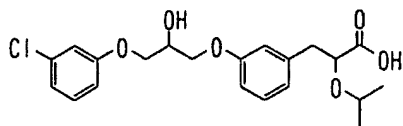
実施例 244. 3-[3-[2-ヒドロキシ-3-(2-メトキシ-5-メチル-フェノキシ)-プロポキシ]-フェニル]-2-イソプロポキシ-プロパン酸



2-メトキシ 5-メチルフェノールを用いて、実施例 1c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 441 ( $MNa^+$ )

実施例 245. 3-[3-[3-(3-クロロ-フェノキシ)-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-フェニル]-2-イソプロポキシ-プロパン酸

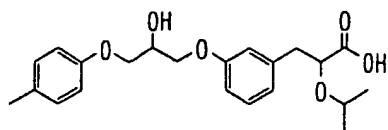


3-クロロフェノールを用いて、実施例 1c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 431 ( $MNa^+$ )

実施例 246. 3-[3-(2-ヒドロキシ-3-p-トリルオキシ-プロポキシ)-フェニル]-2-イソプロポキシ-プロパン酸

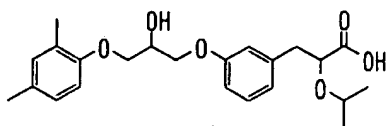




4-メチルフェノールを用いて、実施例 1c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 411 ( $MNa^+$ )

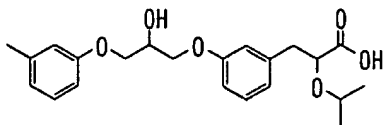
実施例 247. 3-[3-[3-(2,4-ジメチルフェノキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ]-フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



2,4-ジメチルフェノールを用いて、実施例 1c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 425 ( $MNa^+$ )

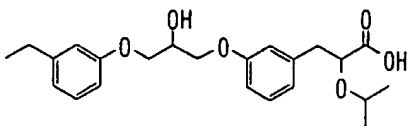
実施例 248. 3-[3-(2-ヒドロキシ-3-*m*-トリルオキシプロポキシ)-フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



3-メチルフェノールを用いて、実施例 1c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 411 ( $MNa^+$ )

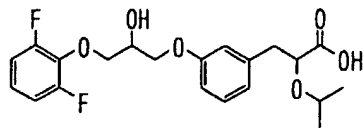
実施例 249. 3-[3-[3-(3-エチルフェノキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ]-フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



3-エチルフェノールを用いて、実施例 1c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

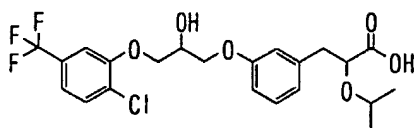
MS  $m/e$  (ESI) 425 ( $MNa^+$ )

実施例 250. 3-[3-[3-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ]-

フェニル]-2-イソプロポキシ-プロパン酸

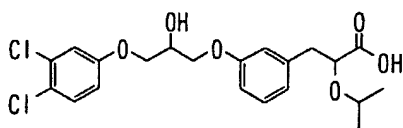
2, 6-ジフルオロフェノールを用いて、実施例 1c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 433 ( $MNa^+$ )

実施例 251. 3-[3-[3-(2-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェノキシ)-2-ヒドロキシ-  
-pウロポキシ]-フェニル]-2-イソプロポキシ-プロパン酸

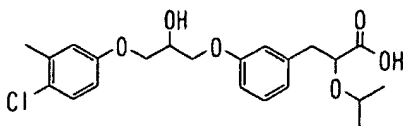
2-クロロ 5-トリフルオロメチルフェノールを用いて、実施例 1c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 499 ( $MNa^+$ )

実施例 252. 3-[3-[3-(3,4-ジクロロ-フェノキシ)-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-フェ  
ニル]-2-イソプロポキシ-プロパン酸

3, 4-ジクロロフェノールを用いて、実施例 1c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

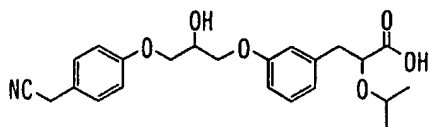
MS  $m/e$  (ESI) 465 ( $MNa^+$ )

実施例 253. 3-[3-[3-(4-クロロ-3-メチル-フェノキシ)-2-ヒドロキシ-プロポキ  
シ]-フェニル]-2-イソプロポキシ-プロパン酸

4-クロロ-3-メチルフェノールを用いて、実施例 1c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 445 ( $MNa^+$ )

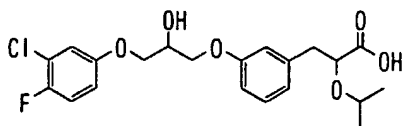
実施例 254. 3-[3-[3-(4-シアノメチル-フェノキシ)-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-フェニル]-2-イソプロポキシ-プロパン酸



4-シアノメチルフェノールを用いて、実施例 1c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 435 ( $MNa^+$ )

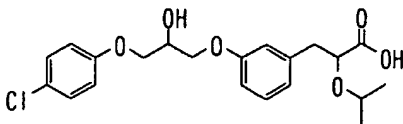
実施例 255. 3-[3-[3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェノキシ)-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-フェニル]-2-イソプロポキシ-プロパン酸



3-クロロ-4-フルオロフェノールを用いて、実施例 1c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 449 ( $MNa^+$ )

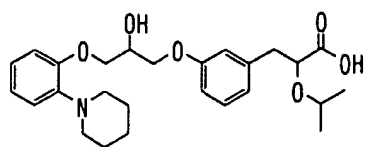
実施例 256. 3-[3-[3-(4-クロロ-フェノキシ)-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-フェニル]-2-イソプロポキシ-プロパン酸



4-クロロフェノールを用いて、実施例 1c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 431 ( $MNa^+$ )

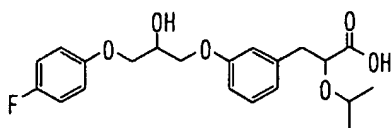
実施例 257. 3-[3-[2-ヒドロキシ-3-(2-ピペリジノ-1-イル-フェノキシ)-プロポキシ]-フェニル]-2-イソプロポキシ-プロパン酸



2-ピペリジノフェノールを用いて、実施例 1c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 480 ( $MNa^+$ )

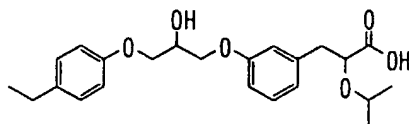
実施例 258. 3-[3-[3-(4-フルオロフェノキシ)-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-フェニル]-2-イソプロポキシ-プロパン酸



4-フルオロフェノールを用いて、実施例 1c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 415 ( $MNa^+$ )

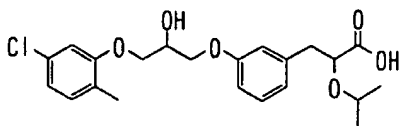
実施例 259. 3-[3-[3-(4-エチルフェノキシ)-2-ヒドロキシ]-プロポキシ]-フェニル]-2-イソプロポキシ-プロパン酸



4-エチルフェノールを用いて、実施例 1c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 425 ( $MNa^+$ )

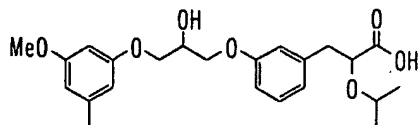
実施例 260. 3-[3-[3-(5-クロロ-2-メチルフェノキシ)-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-フェニル]-2-イソプロポキシ-プロパン酸



2-メチル-3-クロロフェノールを用いて、実施例 1c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 445 ( $MNa^+$ )

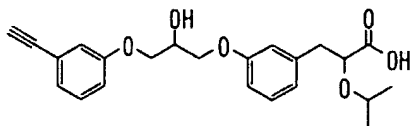
実施例 261. 3-[3-[2-ヒドロキシ-3-(3-メトキシ-5-メチル-フェノキシ)-プロポキシ]-フェニル]-2-イソプロポキシ-プロパン酸



3-メチル-5-メトキシフェノールを用いて、実施例 1c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 441 ( $MNa^+$ )

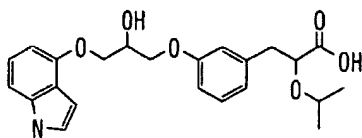
実施例 262. 3-[3-[3-(3-エチニル-フェノキシ)-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-フェニル]-2-イソプロポキシ-プロパン酸



3-エチニルフェノールを用いて、実施例 1c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 421 ( $MNa^+$ )

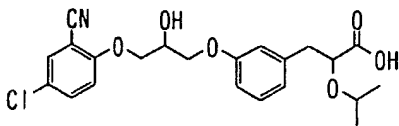
実施例 263. 3-[3-[2-ヒドロキシ-3-(1H-インドール-4-イルオキシ)-プロポキシ]-フェニル]-2-イソプロポキシ-プロパン酸



4-ヒドロキシインドールを用いて、実施例 1c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 435 ( $MNa^+$ )

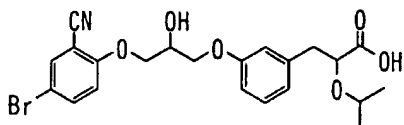
実施例 264. 3-[3-[3-(4-クロロ-2-シアノ-フェノキシ)-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-フェニル]-2-イソプロポキシ-プロパン酸



4-クロロ-2-シアノフェノールを用いて、実施例 1c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 456 ( $MNa^+$ )

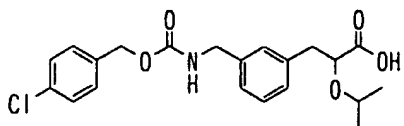
実施例 265. 3-[3-(4-ブロモ-2-シアノフェノキシ)-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-フェニル]-2-イソプロポキシ-プロパン酸



4-ブロモ-2-シアノフェノールを用いて、実施例 1c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 500 ( $MNa^+$ )

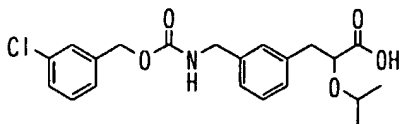
実施例 266. 2-イソプロポキシ-3-(3-[[[4-クロロベンジル]オキシ]カルボニル]アミノ]メチル]フェニル)プロパン酸



4-クロロベンジルブロミドを用いて、実施例 138f) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 428 ( $MH^+$ )

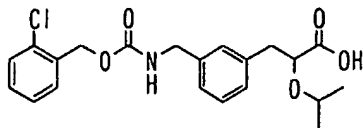
実施例 267. 2-イソプロポキシ-3-(3-[[[3-クロロベンジル]オキシ]カルボニル]アミノ]メチル]フェニル)プロパン酸



3-クロロベンジルブロミドを用いて、実施例 138f) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 428 ( $MH^+$ )

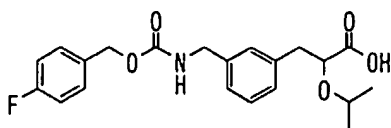
実施例 268. 2-イソプロポキシ-3-(3-[[[2-クロロベンジル]オキシ]カルボニル]アミノ]メチル]フェニル)プロパン酸

ル)アミノ]メチル]フェニル)プロパン酸

2-クロロベンジルブロミドを用いて、実施例 138f)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 428 (MH<sup>+</sup>)

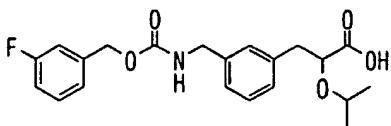
実施例 269. 2-イソプロポキシ-3-(3-(((4-フルオロベンジル)オキシ)カルボニル)アミノ]メチル]フェニル)プロパン酸



4-フルオロベンジルブロミドを用いて、実施例 138f)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 412 (MH<sup>+</sup>)

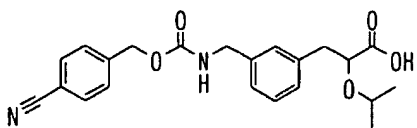
実施例 270. 2-イソプロポキシ-3-(3-(((3-フルオロベンジル)オキシ)カルボニル)アミノ]メチル]フェニル)プロパン酸



3-フルオロベンジルブロミドを用いて、実施例 138f)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 412 (MH<sup>+</sup>)

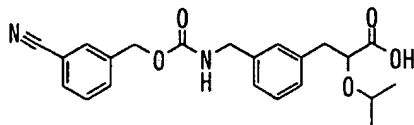
実施例 271. 2-イソプロポキシ-3-(3-(((4-シアノベンジル)オキシ)カルボニル)アミノ]メチル]フェニル)プロパン酸



4-シアノベンジルブロミドを用いて、実施例 138f) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 419 (MH<sup>+</sup>)

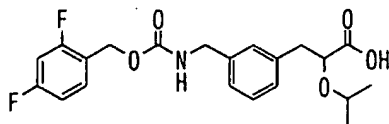
実施例 272. 2-イソプロポキシ-3-(3-[[[3-シアノベンジル]オキシ]カルボニル]アミノ]メチル]フェニル)プロパン酸



3-シアノベンジルブロミドを用いて、実施例 138f) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 419 (MH<sup>+</sup>)

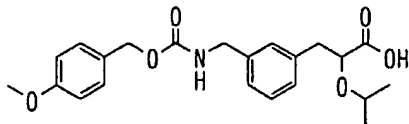
実施例 273. 2-イソプロポキシ-3-(3-[[[2,4-ジフルオロベンジル]オキシ]カルボニル]アミノ]メチル]フェニル)プロパン酸



2,4-ジフルオロベンジルブロミドを用いて、実施例 138f) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 430 (MH<sup>+</sup>)

実施例 274. 2-イソプロポキシ-3-(3-[[[4-メトキシベンジル]オキシ]カルボニル]アミノ]メチル]フェニル)プロパン酸



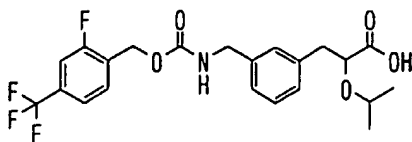
4-メトキシベンジルクロリドを用いて、実施例 138f) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 424 (MH<sup>+</sup>)

実施例 275. 2-イソプロポキシ-3-(3-[[[2-フルオロ 4-トリフルオロメチルベ



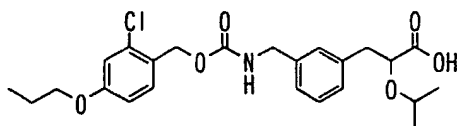
ンジル] オキシ] カルボニル] アミノ] メチル] フェニル] プロパン酸



2-フルオロ-4-トリフルオロメチルベンジルブロミドを用いて、実施例 138f) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 480 ( $MH^+$ )

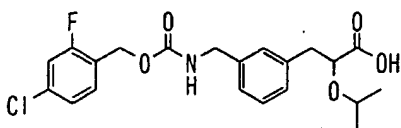
実施例 276. 2-イソプロポキシ-3-(3-(((2-クロロ-4-プロポキシベンジル] オキシ] カルボニル] アミノ] メチル] フェニル] プロパン酸



2-クロロ-4-プロポキシベンジルブロミドを用いて、実施例 138f) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 486 ( $MH^+$ )

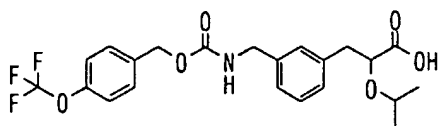
実施例 277. 2-イソプロポキシ-3-(3-(((2-フルオロ-4-クロロベンジル] オキシ] カルボニル] アミノ] メチル] フェニル] プロパン酸



2-フルオロ-4-クロロベンジルブロミドを用いて、実施例 138f) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 446 ( $MH^+$ )

実施例 278. 2-イソプロポキシ-3-(3-(((4-トリフルオロメトキシベンジル] オキシ] カルボニル] アミノ] メチル] フェニル] プロパン酸

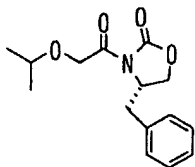


4-トリフルオロメトキシベンジルブロミドを用いて、実施例 138f) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 478 (MH<sup>+</sup>)

実施例 279. 3-[3-[3-(2,4-ジクロロ-フェノキシ)-2(S)-ヒドロキシ-プロポキシ]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシプロパン酸

製造例 279a) 4(S)-ベンジル-3-(2-イソプロポキシ-アセチル)-オキサゾリジン-2-オン

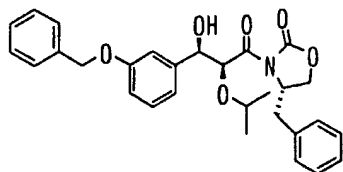


2-イソプロポキシ酢酸 98g 及びトリエチルアミン 360ml のテトラヒドロフラン (4l) 溶液を-25℃に冷却し、2,2-ジメチルプロパノイル クロリド 92ml を滴下した後、反応液を 5 時間-20℃で攪拌した。無水塩化リチウム 50g と (4S)-4-ベンジル-1,3-オキサゾロン-2-オン 120g を順次加え、室温で更に一晩攪拌した後、反応液を濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル 2l に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル)、(4S)-4-ベンジル-3-(2-イソプロポキシアセチル)-1,3-オキサゾロン-2-オン 106.6g を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 1.17 (d, J=6.0Hz, 6H) 2.81 (dd, J=9.5, 13.4Hz, 1H) 3.35 (dd, J=3.2, 13.4Hz, 1H) 3.74 (sept, J=6.0Hz, 1H) 4.24 (dd, J=3.5, 9.3Hz) 4.29 (t, J=9.3Hz, 1H) 4.65 (d, J=19.5Hz, 1H) 4.69 (m, 1H) 4.70 (d, J=19.5Hz, 1H) 7.22 (d, J=7.2Hz, 2H) 7.30-7.45 (m, 3H)

製造例 279b) 4(S)-ベンジル-3-[3-(3-ベンジルオキシ-フェニル)-3-ヒドロキシ-2(S)-イソプロポキシ-プロピオニル]-オキサゾリジン-2-オン



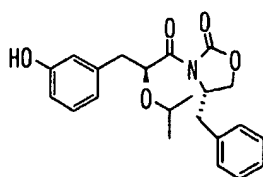
(4S)-4-ベンジル-3-(2-イソプロポキシアセチル)-1,3-オキサゾロン-2-オン

8.1gのトルエン(120ml)溶液を-75℃に冷却した後、トリエチルアミン5.0mlを加えた。内温が-70℃を超えない速度でジブチルボロントリフレート(1Mジクロロメタン溶液)30.5mlを滴下した。滴下後50分撹拌した後、内温を0℃まで上昇させ、更に50分撹拌し、再び-75℃に冷却した。この反応液に3-ベンジルオキシベンズアルデヒド5.2gのジクロロメタン(25ml)溶液をカニューラーにて加え、-75℃で30分撹拌した後、約1時間をかけて内温を10分毎に10℃ずつ0℃まで上昇させた。再び、-75℃に冷却した後、3-ベンジルオキシベンズアルデヒド2.0gのジクロロメタン(10ml)溶液を加えた。そのまま徐々に室温まで昇温し、室温3日間撹拌した。メタノール150ml、pH7バッファー(リン酸第二水素ナトリウム-クエン酸)100ml、過酸化水素(30%水溶液)30mlの混合液中に反応液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル2:1→3:2溶出分画より4(S)-ベンジル-3-[3-(3-ベンジルオキシフェニル)-3-ヒドロキシ-2(S)-イソプロポキシプロピオニル]-オキサゾリジン-2-オン13.1gを無色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.11 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.19 (d, J=6.0Hz, 3H) 2.75 (dd, J=9.6, 13.2Hz, 1H) 3.08 (d, J=5.6Hz, 1H) 3.26 (dd, J=3.2, 13.2Hz, 1H) 3.60-3.69 (m, 2H) 3.99 (dd, J=1.6, 8.8Hz, 1H) 4.27-4.33 (m, 1H) 4.84 (t, J=5.6Hz, 1H) 5.07 (s, 2H) 5.44 (d, J=5.2Hz, 1H) 6.88-6.90 (m, 1H) 7.00 (d, J=7.6Hz, 1H) 7.09 (t, J=2.0Hz, 1H) 7.16-7.24 (m, 3H) 7.28-7.35 (m, 6H) 7.39-7.43 (m, 2H)

製造例 279 c) 4(S)-ベンジル-3-[3-(3-ヒドロキシフェニル)-2(S)-イソプロポキシプロピオニル]-オキサゾリジン-2-オン

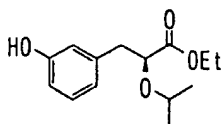


4-ベンジル-3-[3-(3-ベンジルオキシフェニル)-3-ヒドロキシ-2-イソプロポキシプロピオニル]-オキサゾリジン-2-オン 12.9g をピリジン 30ml に溶解し、氷冷下、メタンスルフォニルクロリド 3.06ml を滴下した。室温にて 2 時間攪拌し、反応液を酢酸エチルにて希釈し、1N-塩酸、飽和食塩水にて順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過、溶媒を濃縮、メタンスルホン酸-3-(4(S)-ベンジル-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-1-(3-ベンジルオキシフェニル)-2(S)-イソプロポキシ-3-オキソ-プロピル エステルを得た。このものをエタノール 300ml に溶解し、10%パラジウム炭素 2g を加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮、残渣を酢酸エチルに希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル 2:1→3:2 溶出分画より標記化合物 5.87g を無色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.04 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.16 (d, J=6.0Hz, 3H) 2.78 (dd, J=9.6, 13.2Hz, 1H) 2.86-2.96 (m, 2H) 3.31 (dd, J=2.4, 13.6Hz, 1H) 3.53 (Sept, J=6.0Hz, 1H) 4.01 (t, J=8.0Hz, 1H) 4.13 (dd, J=2.4, 9.2Hz, 1H) 4.50-4.55 (m, 1H) 5.22 (s, 1H) 5.39 (dd, J=5.2, 8.4Hz, 1H) 6.71 (dd, 2.4, 8.0Hz, 1H) 6.82 (t, J=2.0Hz, 1H) 6.87 (d, J=7.6Hz, 1H) 7.14 (t, J=8.0Hz, 1H) 7.18-7.23 (m, 2H) 7.27-7.35 (m, 3H)

製造例 279d) 3-(3-ヒドロキシフェニル)-2(S)-イソプロポキシプロパン酸エチルエステル

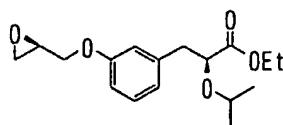


4 (S)-ベンジル-3-[3-(3-ヒドロキシ-フェニル)-2 (S)-イソプロポキシ-プロピオンル]-オキサゾリジン-2-オン 1.535g をテトラヒドロフラン 40ml に溶解し、氷冷下、30%過酸化水素水 3.3ml、1N-水酸化リチウム水溶液 12ml を順次加え室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加えた後、ジクロロメタンにて抽出し、水槽を 1N-塩酸にて酸性にした。酢酸エチルにて 3 回抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し 3-(3-ヒドロキシ-フェニル)-2 (S)-イソプロポキシ-プロパン酸 847mg を得た。このものを N,N-ジメチルホルムアミド 10ml に溶解し、炭酸水素カリウム 400mg、イオドエタン 0.32ml を順次加え、室温にて 3 日間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル 3:1 溶出分画より標記化合物 567mg を無色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.98 (d, J=6.4Hz, 3H) 1.16 (d, J=6.4Hz, 3H) 1.24 (t, J=7.2Hz, 3H) 2.89 (dd, J=8.8, 14.0Hz, 1H) 2.97 (dd, J=4.8, 13.6Hz, 1H) 3.52 (Sept, J=6.0Hz, 1H) 4.05 (dd, J=4.8, 8.8Hz, 1H) 4.12-4.19 (m, 2H) 5.01 (br, 1H) 6.09-6.72 (m, 1H) 6.81-6.83 (m, 1H) 6.75 (t, J=1.6Hz, 1H) 7.15 (t, J=7.6Hz, 1H)

製造例 279e) 2 (S)-イソプロポキシ-3-(3 (R)-オキシラニルメトキシ-フェニル)-プロパン酸エチルエステル

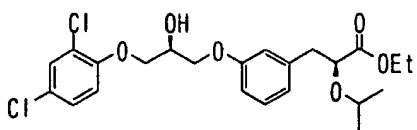


3-(3-ヒドロキシ-フェニル)-2 (S)-イソプロポキシ-プロパン酸エチルエステル 127mg を N,N-ジメチルホルムアミド 1.7ml に溶解し、炭酸カリウム 83mg、セシウムフルオリド 15mg、(R)-グリシジルノシレート 156mg を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル 4:1 溶出分画より標記化合物 100mg を無色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)

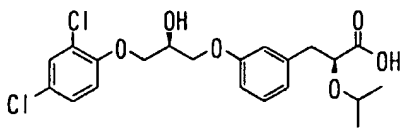
δ : 0.96 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.15 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.24 (t, J=7.2Hz, 3H) 2.76 (dd, J=2.8, 4.8Hz, 1H) 2.87-2.93 (m, 2H) 2.98 (dd, J=4.8, 14.0Hz, 1H) 3.33-3.37 (m, 1H) 3.50 (Sept, J=6.0Hz, 1H) 3.95 (dd, J=6.0, 11.2Hz, 1H) 4.04 (dd, J=4.8, 9.2Hz, 1H) 4.14-4.22 (m, 3H) 6.78 (dd, J=2.8, 8.4Hz, 1H) 6.83 (d, J=2.0Hz, 1H) 6.86 (d, J=7.6Hz, 1H) 7.19 (t, J=8.4Hz, 1H)

製造例 279f) 3-[3-[3-(2,4-ジクロロ-フェノキシ)-2(S)-ヒドロキシ-プロポキシ]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシプロパン酸エチルエステル



2-イソプロポキシ-3-(3-オキシラニルメトキシ-フェニル)-プロパン酸エチルエステル 126mg をエタノールに溶解し、2,4-ジクロロフェノール 130mg、炭酸カリウム 17mg を加え、50° C にて 1.5 日間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル 3:1 溶出分画より標記化合物 177mg を無色オイルとして得た。

実施例 279g) 3-[3-[3-(2,4-ジクロロ-フェノキシ)-2(S)-ヒドロキシ-プロポキシ]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシプロパン酸

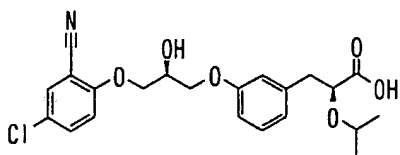


3-[3-[3-(2,4-ジクロロ-フェノキシ)-2(S)-ヒドロキシ-プロポキシ]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシプロパン酸エチルエステル 220mg をエタノール 4ml に溶解し、1N-水酸化ナトリウム水溶液 1ml を加えた。室温にて 4 時間放置し、1N-塩酸にて中和した。酢酸エチルにて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル 3:2→2:3 溶出分画より標記化合物 200mg を無色オイルとして得

た。

MS  $m/e$  (ESI) 465 ( $MNa^+$ )

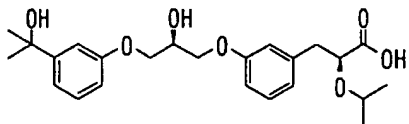
実施例 280. 3-[3-[3-(4-クロロ-2-シアノ-フェノキシ)-2(S)-ヒドロキシ-プロポキシ]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸



4-クロロ-2-シアノフェノールを用いて、製造例 279f)、実施例 279g)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 456 ( $MNa^+$ )

実施例 281. 3-(3-[2(S)-ヒドロキシ-3-[3-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-フェノキシ]-プロポキシ]-フェニル)-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸



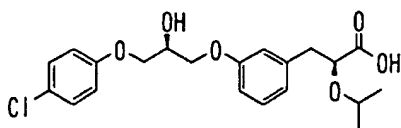
3-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-フェノールを用いて、製造例 279f)、実施例 279g)と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$ : 1.04 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.16 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.57 (s, 6H) 2.92 (dd,  $J=7.6, 14.0$ Hz, 1H) 3.10 (dd,  $J=3.2, 13.6$ Hz, 1H) 3.55 (Sept,  $J=6.0$ Hz, 1H) 4.11-4.12 (m, 5H) 4.38 (Sept,  $J=5.2$ Hz, 1H) 6.80-6.88 (m, 4H) 7.06 (d,  $J=7.2$ Hz, 1H) 7.12 (t,  $J=2.4$ Hz, 1H) 7.21 (dd,  $J=7.6, 8.0$ Hz, 1H) 7.24 (m, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 453 ( $MNa^+$ )

実施例 282. 3-(3-[2(R)-ヒドロキシ-3-[4-クロロフェノキシ]-プロポキシ]-フェニル)-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸



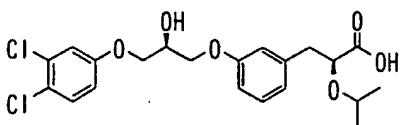
4-クロロフェノールを用いて、製造例 279f)、実施例 279g)と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.03 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.16 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.92 (dd,  $J=7.2, 13.6\text{Hz}$ , 1H) 3.11 (dd,  $J=3.6, 13.6\text{Hz}$ , 1H) 3.53 (Sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 4.09-4.17 (m, 5H) 4.38 (Sept,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H) 6.80-6.89 (m, 4H) 7.20-7.26 (m, 4H)

MS  $m/e$ (ESI) 431 ( $\text{MNa}^+$ )

実施例 283. 3-(3-(2(S)-ヒドロキシ-3-[3,4-ジクロロフェノキシ]-プロポキシ)-フェニル)-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸



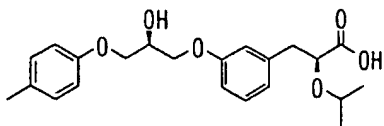
3,4-ジクロロフェノールを用いて、製造例 279f)、実施例 279g)と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.04 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.93 (dd,  $J=7.6, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.11 (dd,  $J=4.0, 13.6\text{Hz}$ , 1H) 3.56 (Sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 4.09-4.16 (m, 5H) 4.38 (Sept,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H) 6.80 (dd,  $J=2.8, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 6.83 (brs, 2H) 6.87 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H) 7.05 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H) 7.22 (dd,  $J=7.6, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 7.34 (d, 8.8Hz, 1H)

MS  $m/e$ (ESI) 465 ( $\text{MNa}^+$ )

実施例 284. 3-(3-(2(R)-ヒドロキシ-3-[4-メチルフェノキシ]-プロポキシ)-フェニル)-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸





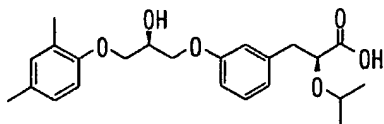
4-メチルフェノールを用いて、製造例 279f)、実施例 279g) と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.03 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.29 (s, 3H) 2.91 (dd,  $J=8.0$ , 14.0Hz, 1H) 3.11 (dd,  $J=3.6$ , 13.6Hz, 1H) 3.54 (Sept,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H) 4.09-4.17 (m, 5H) 4.37 (Sept,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H) 6.80-6.87 (m, 5H) 7.09 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H) 7.21 (dd,  $J=7.6$ , 9.2Hz, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 411 ( $\text{MNa}^+$ )

実施例 285. 3-(3-[2(S)-ヒドロキシ-3-[2,4-ジメチルフェノキシ]-プロポキシ]-フェニル)-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸



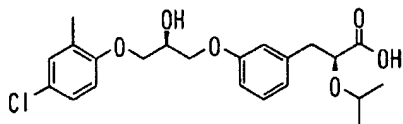
2,4-ジメチルフェノールを用いて、製造例 279f)、実施例 279g) と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.03 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.20 (s, 3H) 2.26 (s, 3H) 2.91 (dd,  $J=8.0$ , 14.0Hz, 1H) 3.11 (dd,  $J=4.0$ , 14.0Hz, 1H) 3.54 (Sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 4.10-4.20 (m, 5H) 4.39 (Sept,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H) 6.75 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H) 6.81-6.87 (m, 3H) 6.93-6.97 (m, 2H) 7.22 (dd,  $J=8.0$ , 8.8Hz, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 425 ( $\text{MNa}^+$ )

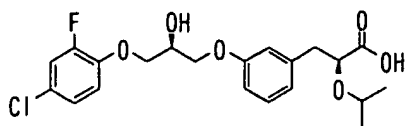
実施例 286. 3-(3-[2(S)-ヒドロキシ-3-[4-クロロ-2-メチルフェノキシ]-プロポキシ]-フェニル)-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸



4-クロロ-2-メチルフェノールを用いて、製造例 279f)、実施例 279g) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 445 ( $MNa^+$ )

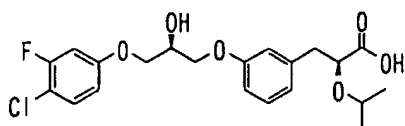
実施例 287. 3-(3-(2(S)-ヒドロキシ-3-[4-クロロ-2-フルオロフェノキシ]-プロポキシ)-フェニル) -2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸



4-クロロ-2-フルオロフェノールを用いて、製造例 279f)、実施例 279g) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 449 ( $MNa^+$ )

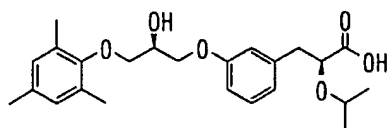
実施例 288. 3-(3-(2(S)-ヒドロキシ-3-[4-クロロ-3-フルオロフェノキシ]-プロポキシ)-フェニル) -2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸



4-クロロ-3-フルオロフェノールを用いて、製造例 279f)、実施例 279g) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 449 ( $MNa^+$ )

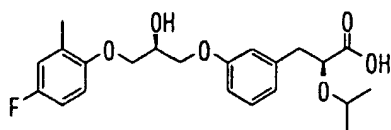
実施例 289. 3-(3-(2(S)-ヒドロキシ-3-[2,4,6-トリメチルフェノキシ]-プロポキシ)-フェニル) -2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸



2,4,6-トリメチルフェノールを用いて、製造例 279f)、実施例 279g) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 439 ( $MNa^+$ )

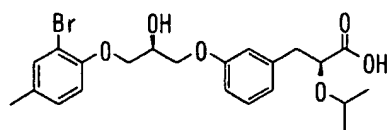
実施例 290. 3-(3-(2(S)-ヒドロキシ-3-[4-フルオロ-2-メチルフェノキシ]-プロポキシ)-フェニル) -2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸



4-フルオロ-2-メチルフェノールを用いて、製造例 279f)、実施例 279g)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 429 ( $MNa^+$ )

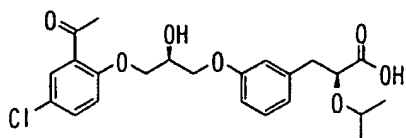
実施例 291. 3-(3-(2(S)-ヒドロキシ-3-[2-ブromo-4-メチルフェノキシ]-プロポキシ-フェニル)-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸



2-ブromo-4-メチルフェノールを用いて、製造例 279f)、実施例 279g)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 489 ( $MNa^+$ )

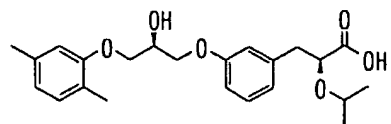
実施例 292. 3-(3-(2(S)-ヒドロキシ-3-[2-アセチル-4-クロロフェノキシ]-プロポキシ-フェニル)-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸



2-アセチル-4-クロロフェノールを用いて、製造例 279f)、実施例 279g)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 473 ( $MNa^+$ )

実施例 293. 3-(3-(2(S)-ヒドロキシ-3-[2,5-ジメチルフェノキシ]-プロポキシ-フェニル)-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸

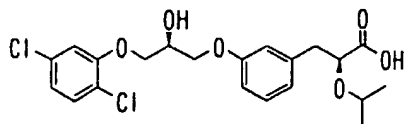


2,5-ジメチルフェノールを用いて、製造例 279f)、実施例 279g)と同様に処理し、

標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 425 ( $MNa^+$ )

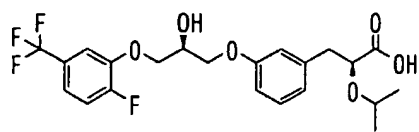
実施例 294. 3-(3-[2(S)-ヒドロキシ-3-[2,5-ジクロロフェノキシ]-プロポキシ]-フェニル)-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸



2,5-ジクロロフェノールを用いて、製造例 279f)、実施例 279g)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 465 ( $MNa^+$ )

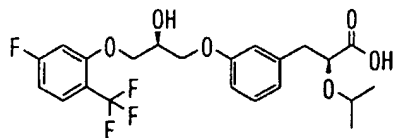
実施例 295. 3-(3-[2(S)-ヒドロキシ-3-[2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェノキシ]-プロポキシ]-フェニル)-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸



2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェノールを用いて、製造例 279f)、実施例 279g)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 483 ( $MNa^+$ )

実施例 296. 3-(3-[2(S)-ヒドロキシ-3-[5-フルオロ-2-トリフルオロメチルフェノキシ]-プロポキシ]-フェニル)-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸

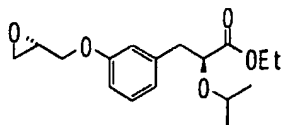


5-フルオロ-2-トリフルオロメチルフェノールを用いて、製造例 279f)、実施例 279g)と同様に処理し、標記化合物を得た。

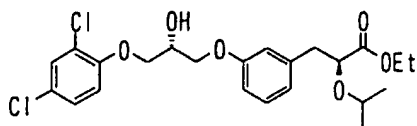
MS  $m/e$  (ESI) 483 ( $MNa^+$ )

実施例 297. 3-(3-[2(R)-ヒドロキシ-3-[2,4-ジクロロフェノキシ]-プロポキシ]-フェニル)-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸

製造例 297a) 2 (S)-イソプロポキシ-3-(3-(S)-オキシラニルメトキシ-フェニル)-プロパン酸エチルエステル



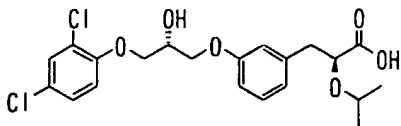
(S)-グリシジルノシレートを用いて製造例 279e) と同様に処理し、標記化合物を無色オイルとして得た。



製造例 297b) 3-[3-{3-(2,4-ジクロロ-フェノキシ)-2(R)-ヒドロキシ-プロポキシ}-フェニル]-2(S)-イソプロポキシプロパン酸エチルエステル

2 (S)-イソプロポキシ-3-(3-(S)-オキシラニルメトキシ-フェニル)-プロパン酸エチルエステルを用いて、279f) と同様に処理し、標記化合物を得た。

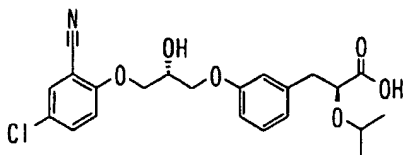
実施例 297c) 3-[3-{3-(2,4-ジクロロ-フェノキシ)-2(R)-ヒドロキシ-プロポキシ}-フェニル]-2(S)-イソプロポキシプロパン酸



3-[3-{3-(2,4-ジクロロ-フェノキシ)-2(R)-ヒドロキシ-プロポキシ}-フェニル]-2(S)-イソプロポキシプロパン酸エチルエステルを用いて、実施例 279g) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 465 ( $MNa^+$ )

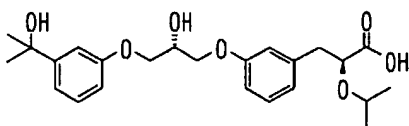
実施例 298. 3-[3-{3-(4-クロロ-2-シアノ-フェノキシ)-2(R)-ヒドロキシ-プロポキシ}-フェニル]-2(S)-イソプロポキシプロパン酸



4-クロロ-2-シアノフェノールを用いて、製造例 297b)、実施例 297c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 458 ( $MNa^+$ )

実施例 299. 3-(3-12 (R)-ヒドロキシ-3-[3-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-フェノキシ]-プロポキシ-フェニル)-2 (S)-イソプロポキシ-プロパン酸



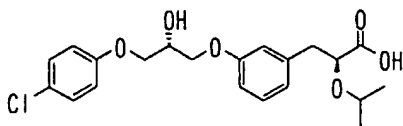
3-ジメチルヒドロキシフェノールを用いて、製造例 297b)、実施例 297c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$ : 1.04 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.16 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.57 (s, 6H) 2.92 (dd,  $J=8.0, 14.0$ Hz, 1H) 3.10 (dd,  $J=3.6, 13.6$ Hz, 1H) 3.55 (Sept,  $J=6.0$ Hz, 1H) 4.09-4.21 (m, 5H) 4.39 (Sept,  $J=5.2$ Hz, 1H) 6.80-6.88 (m, 4H) 7.05-7.07 (m, 1H) 7.12 (t,  $J=2.4$ Hz, 1H) 7.21 (dd,  $J=7.6, 8.0$ Hz, 1H) 7.24-7.28 (m, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 453 ( $MNa^+$ )

実施例 300. 3-(3-12 (S)-ヒドロキシ-3-[4-クロロフェノキシ]-プロポキシ-フェニル)-2 (S)-イソプロポキシ-プロパン酸



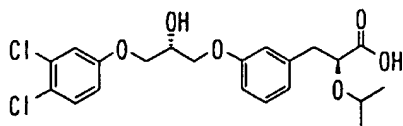
4-クロロフェノールを用いて、製造例 297b)、実施例 297c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$  : 1.03 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.16 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 2.92 (dd,  $J=8.0, 13.6$ Hz, 1H)  
3.11 (dd,  $J=4.0, 13.6$ Hz, 1H) 3.55 (Sept,  $J=6.0$ Hz, 1H) 4.08-4.17 (m, 5H) 4.38  
(Sept,  $J=4.8$ Hz, 1H) 6.80-6.89 (m, 4H) 7.20-7.26 (m, 4H)

MS  $m/e$  (ESI) 431 ( $MNa^+$ )

実施例 301. 3-(3-[2(R)-ヒドロキシ-3-[3,4-ジクロロフェノキシ]-プロポキシ]-  
フェニル)-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸



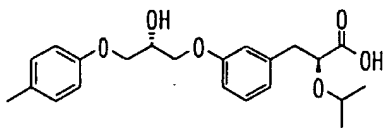
3,4-ジクロロフェノールを用いて、製造例 297b)、実施例 297c)と同様に処理し、  
標記化合物を得た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$  : 1.03 (d,  $J=6.4$ Hz, 3H) 1.16 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 2.93 (dd,  $J=8.0, 14.0$ Hz, 1H)  
3.11 (dd,  $J=6.0, 14.0$ Hz, 1H) 3.56 (Sept,  $J=6.4$ Hz, 1H) 4.09-4.16 (m, 5H) 4.37  
(Sept,  $J=6.4$ Hz, 1H) 6.78-6.84 (m, 3H) 6.87 (d,  $J=7.6$ Hz, 1H) 7.04 (d,  $J=2.8$ Hz,  
1H) 7.22 (t,  $J=7.6$ Hz, 1H) 7.33 (d, 8.8Hz, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 465 ( $MNa^+$ )

実施例 302. 3-(3-[2(S)-ヒドロキシ-3-[4-メチルフェノキシ]-プロポキシ]-フェ  
ニル)-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸



4-メチルフェノールを用いて、製造例 297b)、実施例 297c)と同様に処理し、標  
記化合物を得た。

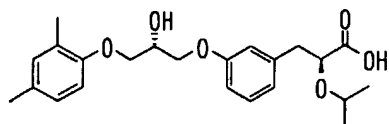
$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$  : 1.03 (d,  $J=6.4$ Hz, 3H) 1.16 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 2.29 (s, 3H) 2.91 (dd,  $J=8.0,$   
13.6Hz, 1H) 3.11 (dd,  $J=4.0, 14.0$ Hz, 1H) 3.54 (Sept,  $J=6.4$ Hz, 1H) 4.09-4.17  
(m, 5H) 4.37 (Sept,  $J=5.2$ Hz, 1H) 6.80-6.88 (m, 5H) 7.09 (d,  $J=8.4$ Hz, 2H) 7.21

(dd,  $J=7.6, 9.2\text{Hz}$ , 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 411 ( $\text{MNa}^+$ )

実施例 303. 3-(3-[2(R)-ヒドロキシ-3-[2,4-ジメチルフェノキシ]-プロポキシ]-フェニル)-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸



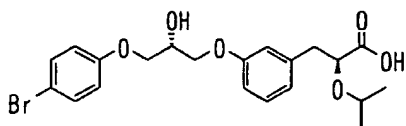
2,4-ジメチルフェノールを用いて、製造例 297b)、実施例 297c)と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.02 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.16 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.20 (s, 3H) 2.26 (s, 3H) 2.91 (dd,  $J=8.0, 13.6\text{Hz}$ , 1H) 3.11 (dd,  $J=3.6, 13.6\text{Hz}$ , 1H) 3.54 (Sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 4.09-4.20 (m, 5H) 4.39 (Sept,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H) 6.75 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 6.80-6.87 (m, 3H) 6.93-6.97 (m, 2H) 7.22 (dd,  $J=8.0, 8.8\text{Hz}$ , 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 425 ( $\text{MNa}^+$ )

実施例 304. 3-(3-[2(S)-ヒドロキシ-3-[4-ブロモフェノキシ]-プロポキシ]-フェニル)-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸



4-ブロモフェノールを用いて、製造例 297b)、実施例 297c)と同様に処理し、標記化合物を得た。

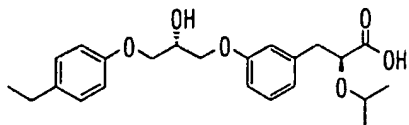
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.04 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.16 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.92 (dd,  $J=7.6, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.11 (dd,  $J=4.0, 13.6\text{Hz}$ , 1H) 3.55 (Sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 4.08-4.17 (m, 5H) 4.38 (Sept,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H) 6.80-6.84 (m, 4H) 6.87 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H) 7.22 (dd,  $J=7.6, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 7.39 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 475 ( $\text{MNa}^+$ )



実施例 305. 3-(3-[2(S)-ヒドロキシ-3-[4-エチルフェノキシ]-プロポキシ]-フェニル)-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸



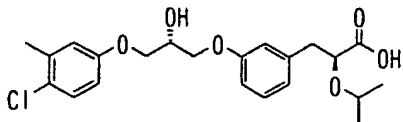
4-エチルフェノールを用いて、製造例 297b)、実施例 297c)と同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.03 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.16 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.20 (t, J=7.2Hz, 3H) 2.59 (q, J=7.6Hz, 2H) 2.91 (dd, J=8.0, 14.0Hz, 1H) 3.11 (dd, J=3.6, 13.6Hz, 1H) 3.54 (Sept, J=6.0Hz, 1H) 4.10-4.17 (m, 5H) 4.38 (Sept, J=5.2Hz, 1H) 6.83 (t, J=6.8Hz, 2H) 6.86 (d, J=8.4Hz, 3H) 7.12 (d, J=8.4Hz, 2H) 7.21 (dd, J=7.2, 9.2Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 425 (MNa<sup>+</sup>)

実施例 306. 3-(3-[2(S)-ヒドロキシ-3-[4-クロロ-3-メチルフェノキシ]-プロポキシ]-フェニル)-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸



4-クロロ-3-メチルフェノールを用いて、製造例 297b)、実施例 297c)と同様に処理し、標記化合物を得た。

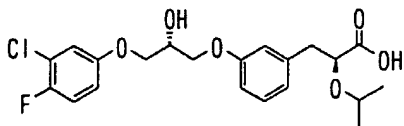
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.03 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.16 (d, J=6.4Hz, 3H) 2.92 (dd, J=7.6, 13.6Hz, 1H) 3.11 (dd, J=3.6, 13.6Hz, 1H) 3.55 (Sept, J=6.0Hz, 1H) 4.08-4.16 (m, 5H) 4.37 (Sept, J=5.2Hz, 1H) 6.71 (dd, J=2.8, 8.8Hz, 1H) 6.80-6.84 (m, 3H) 6.87 (d, J=7.2Hz, 1H) 7.19-7.24 (m, 2H)

MS m/e (ESI) 445 (MNa<sup>+</sup>)

実施例 307. 3-(3-[2(R)-ヒドロキシ-3-[3-クロロ-4-フルオロフェノキシ]-プロポキシ]-フェニル)-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸

キシ-フェニル) -2 (S) -イソプロポキシ-プロパン酸



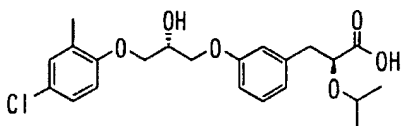
3-クロロ-4-フルオロフェノールを用いて、製造例 297b)、実施例 297c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.04 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.93 (dd,  $J=8.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.11 (dd,  $J=4.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.56 (Sept,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H) 4.07-4.16 (m, 5H) 4.37 (Sept,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H) 6.77-6.84 (m, 3H) 6.87 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H) 6.98 (dd,  $J=3.2, 6.0\text{Hz}$ , 1H) 7.06 (t,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H) 7.22 (dd,  $J=7.6, 9.2\text{Hz}$ , 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 449 ( $\text{MNa}^+$ )

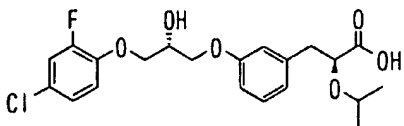
実施例 308. 3-(3-(2 (R) -ヒドロキシ-3-[4-クロロ-2-メチルフェノキシ]-プロポキシ-フェニル) -2 (S) -イソプロポキシ-プロパン酸



4-クロロ-2-メチルフェノールを用いて、製造例 297b)、実施例 297c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 445 ( $\text{MNa}^+$ )

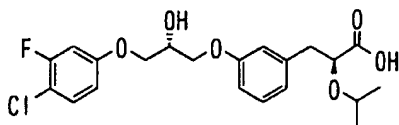
実施例 309. 3-(3-(2 (R) -ヒドロキシ-3-[4-クロロ-2-フルオロフェノキシ]-プロポキシ-フェニル) -2 (S) -イソプロポキシ-プロパン酸



4-クロロ-2-フルオロフェノールを用いて、製造例 297b)、実施例 297c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

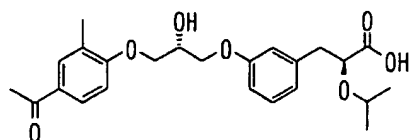
MS  $m/e$  (ESI) 449 ( $\text{MNa}^+$ )

実施例 310. 3-(3-[2 (R)-ヒドロキシ-3-[4-クロロ-3-フルオロフェノキシ]-プロポキシ]-フェニル) -2 (S)-イソプロポキシ-プロパン酸



4-クロロ-3-フルオロフェノールを用いて、製造例 297b)、実施例 297c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 449 ( $MNa^+$ )

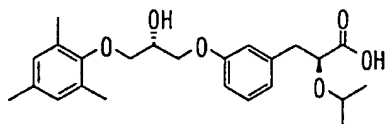


実施例 311. 3-(3-[2 (R)-ヒドロキシ-3-[4-アセチル-2-メチルフェノキシ]-プロポキシ]-フェニル) -2 (S)-イソプロポキシ-プロパン酸

4-アセチル-2-メチルフェノールを用いて、製造例 297b)、実施例 297c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 453 ( $MNa^+$ )

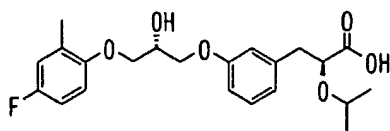
実施例 312. 3-(3-[2 (R)-ヒドロキシ-3-[2, 4, 6-トリメチルフェノキシ]-プロポキシ]-フェニル) -2 (S)-イソプロポキシ-プロパン酸



2, 4, 6-トリメチルフェノールを用いて、製造例 297b)、実施例 297c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 439 ( $MNa^+$ )

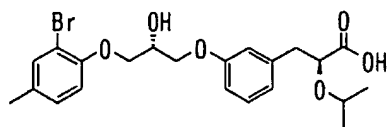
実施例 313. 3-(3-[2 (R)-ヒドロキシ-3-[4-フルオロ-2-メチルフェノキシ]-プロポキシ]-フェニル) -2 (S)-イソプロポキシ-プロパン酸



4-フルオロ-2-メチルフェノールを用いて、製造例 297b)、実施例 297c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 429 ( $MNa^+$ )

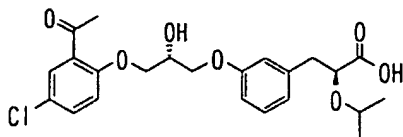
実施例 314. 3-(3-(2(R)-ヒドロキシ-3-[2-ブロモ-4-メチルフェノキシ]-プロポキシ-フェニル)-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸



2-ブロモ-4-メチルフェノールを用いて、製造例 297b)、実施例 297c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 489 ( $MNa^+$ )

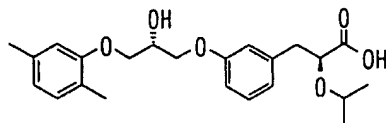
実施例 315. 3-(3-(2(R)-ヒドロキシ-3-[2-アセチル-4-クロロフェノキシ]-プロポキシ-フェニル)-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸



2-アセチル-4-クロロフェノールを用いて、製造例 297b)、実施例 297c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 473 ( $MNa^+$ )

実施例 316. 3-(3-(2(R)-ヒドロキシ-3-[2,5-ジメチルフェノキシ]-プロポキシ-フェニル)-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸

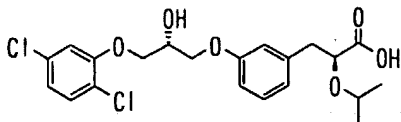


2,5-ジメチルフェノールを用いて、製造例 297b)、実施例 297c) と同様に処理し、

標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 425 ( $MNa^+$ )

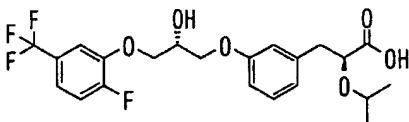
実施例 317. 3-(3-(2(R)-ヒドロキシ-3-[2,5-ジクロロフェノキシ]-プロポキシ)-フェニル)-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸



2,5-ジクロロフェノールを用いて、製造例 297b)、実施例 297c)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 465 ( $MNa^+$ )

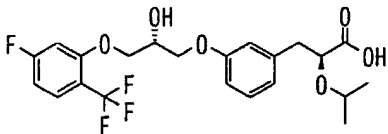
実施例 318. 3-(3-(2(R)-ヒドロキシ-3-[2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェノキシ]-プロポキシ)-フェニル)-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸



2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェノールを用いて、製造例 297b)、実施例 297c)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 483 ( $MNa^+$ )

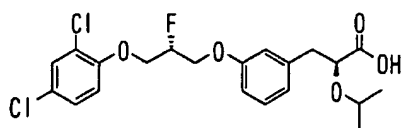
実施例 319. 3-(3-(2(R)-ヒドロキシ-3-[5-フルオロ-2-トリフルオロメチルフェノキシ]-プロポキシ)-フェニル)-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸



5-フルオロ-2-トリフルオロメチルフェノールを用いて、製造例 297b)、実施例 297c)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 483 ( $MNa^+$ )

実施例 320. 3-[3-[3-(2,4-ジクロロフェノキシ)-2(R)-フルオロ-プロポキシ]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸



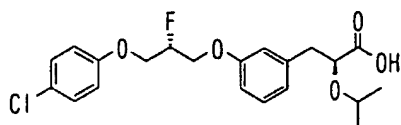
3-[3-[3-(2,4-ジクロロ-フェノキシ)-2(S)-ヒドロキシ-プロポキシ]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシプロパン酸エチルエステル(製造例 279e)) 174mg をジクロロメタン 5ml に溶解し、 $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却した。(ジエチルミノ)スルファートリフルオリド 0.15ml を加え、室温にて 2 日間攪拌した。水を加えて、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル 7:1 $\rightarrow$ 5:1 溶出分画より、3-[3-[3-(2,4-ジクロロ-フェノキシ)-2(R)-フルオロ-プロポキシ]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシプロパン酸エチルエステル 79mg を得た。このものをエタノール 4ml、テトラヒドロフラン 0.5ml に溶解し、1N-水酸化リチウム 0.5ml を加え、室温にて終夜攪拌した。1N-塩酸にて酸性にした後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン - 酢酸エチル 3:1 $\rightarrow$ 1:1 溶出分画より、標記化合物 61mg を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.03 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H) 1.16 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.92 (dd,  $J=8.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.11 (dd,  $J=3.6, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.54 (Sept,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H) 4.13 (q,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H) 4.28-4.39 (m, 4H) 5.18 (dt,  $J=4.0, 46.8\text{Hz}$ , 1H) 6.82-6.92 (m, 4H) 7.19-7.29 (m, 3H)

MS  $m/e$  (ESI) 467 ( $\text{MNa}^+$ )

実施例 321. 3-[3-[3-(4-クロロ-フェノキシ)-2(S)-フルオロ-プロポキシ]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシプロパン酸



4-クロロフェノールを用いて製造例 279e)、実施例 319 と同様に処理し、標記化

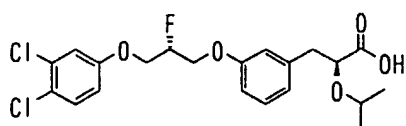
合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.02 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.16 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.92 (dd,  $J=8.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H)  
3.11 (dd,  $J=3.6, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.55 (Sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 4.13 (q,  $J=3.6\text{Hz}$ , 1H)  
4.26 (d,  $J=4.4\text{Hz}$ , 2H) 4.31 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 2H) 5.14 (dsept,  $J=4.8, 47.2\text{Hz}$ , 1H)  
6.80-6.90 (m, 5H) 7.20-7.26 (m, 3H)

MS  $m/e$  (ESI) 433 ( $\text{MNa}^+$ )

実施例 322. 3-[3-[3-(3,4-ジクロロフェノキシ)-2(R)-フルオロプロポキシ]-  
フェニル]-2(S)-イソプロポキシプロパン酸



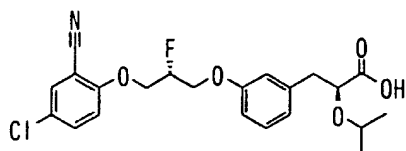
3,4-ジクロロフェノールを用いて製造例 279e)、実施例 320 と同様に処理し、標記化合物を得た

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.03 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H) 2.93 (dd,  $J=8.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H)  
3.11 (dd,  $J=4.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.55 (Sept,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H) 4.14 (q,  $J=3.6\text{Hz}$ , 1H)  
4.26 (d,  $J=4.4\text{Hz}$ , 2H) 4.31 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 2H) 5.13 (dsept,  $J=4.8, 46.8\text{Hz}$ , 1H)  
6.79-6.84 (m, 3H) 6.88 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H) 7.05 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H) 7.23 (dt,  $J=1.2, 7.6\text{Hz}$ , 1H) 7.34 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 467 ( $\text{MNa}^+$ )

実施例 323. 3-[3-[3-(4-クロロ-2-シアノフェノキシ)-2(R)-フルオロプロポキシ]-  
フェニル]-2(S)-イソプロポキシプロパン酸



4-クロロ-2-シアノフェノールを用いて製造例 279e)、実施例 320 と同様に処理し、

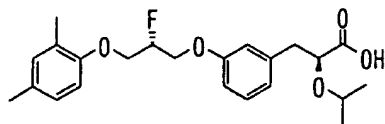
標記化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.04 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.94 (dd,  $J=7.6$ ,  $13.6\text{Hz}$ , 1H) 3.10 (dd,  $J=4.0$ ,  $13.6\text{Hz}$ , 1H) 3.57 (Sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 4.14 (q,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H) 4.28-4.50 (m, 4H) 5.20 (dsept,  $J=4.4$ ,  $46.4\text{Hz}$ , 1H) 6.80-6.85 (m, 2H) 6.88 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H) 6.98 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H) 7.22 (dt,  $J=0.8$ ,  $7.6\text{Hz}$ , 1H) 7.49-7.64 (m, 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 458 ( $\text{MNa}^+$ )

実施例 324. 3-[3-[3-(2,4-ジメチルフェノキシ)-2(R)-フルオロ-プロポキシ]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸



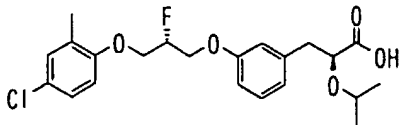
2,4-ジメチルフェノールを用いて製造例 279e)、実施例 320 と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.01 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H) 1.16 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H) 2.20 (s, 3H) 2.26 (s, 3H) 2.91 (dd,  $J=8.4$ ,  $14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.11 (dd,  $J=4.0$ ,  $13.6\text{Hz}$ , 1H) 3.53 (Sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 4.13 (q,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H) 4.21-4.35 (m, 4H) 5.16 (dsept,  $J=4.4$ ,  $47.6\text{Hz}$ , 1H) 6.74 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 6.80-6.84 (m, 2H) 6.87 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H) 6.93-6.97 (m, 2H) 7.22 (dt,  $J=0.6$ ,  $7.6\text{Hz}$ , 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 458 ( $\text{MNa}^+$ )

実施例 325. 3-[3-[3-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)-2(R)-フルオロ-プロポキシ]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸



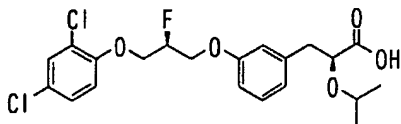
4-クロロ-2-メチルフェノールを用いて製造例 279e)、実施例 320 と同様に処理し、



標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 447 ( $MNa^+$ )

実施例 326. 3-[3-[3-(2,4-ジクロロ-フェノキシ)-2(S)-フルオロ-プロポキシ]-  
フェニル]-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸



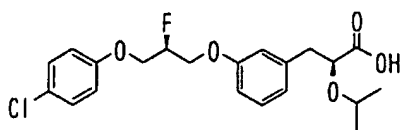
3-[3-[3-(2,4-ジクロロ-フェノキシ)-2(R)-ヒドロキシ-プロポキシ]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシプロパン酸エチルエステル[製造例 297b]] 174mg をジクロロメタン 5ml に溶解し、 $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却した。(ジエチルアミノ) スルファートリフルオリド 0.15ml を加え、室温にて 2 日間攪拌した。水を加えて、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン - 酢酸エチル 7:1  $\rightarrow$  5:1 溶出分画より、3-[3-[3-(2,4-ジクロロ-フェノキシ)-2(S)-フルオロ-プロポキシ]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸エチルエステル 87mg を得た。このものをエタノール 4ml、テトラヒドロフラン 0.5ml に溶解し、1N-水酸化リチウム 0.5ml を加え、室温にて終夜攪拌した。1N-塩酸にて酸性にした後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン - 酢酸エチル 3:1  $\rightarrow$  1:1 溶出分画より、標記化合物 83mg を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.03 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H) 1.16 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H) 2.92 (dd,  $J=7.6, 13.6\text{Hz}$ , 1H) 3.11 (dd,  $J=3.6, 13.6\text{Hz}$ , 1H) 3.55 (Sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 4.13 (q,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H) 4.29-4.39 (m, 4H) 5.18 (dt,  $J=4.4, 46.8\text{Hz}$ , 1H) 6.82-6.92 (m, 4H) 7.18-7.26 (m, 3H)

MS  $m/e$  (ESI) 467 ( $MNa^+$ )

実施例 327. 3-[3-[3-(4-クロロ-フェノキシ)-2(R)-フルオロ-プロポキシ]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸



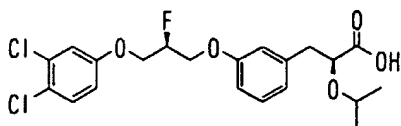
4-クロロフェノールを用いて製造例 297b)、実施例 326 と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.02 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.16 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H) 2.93 (dd,  $J=8.4$ ,  $14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.10 (dd,  $J=4.0$ ,  $14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.55 (Sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 4.13 (q,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H) 4.26 (d,  $J=4.4\text{Hz}$ , 2H) 4.31 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 2H) 5.11 (dsept,  $J=4.8$ ,  $47.4\text{Hz}$ , 1H) 6.80-6.90 (m, 5H) 7.20-7.26 (m, 3H)

MS  $m/e$  (ESI) 433 ( $\text{MNa}^+$ )

実施例 328. 3-[3-[3-(3,4-ジクロロフェノキシ)-2(S)-フルオロプロポキシ]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシプロパン酸



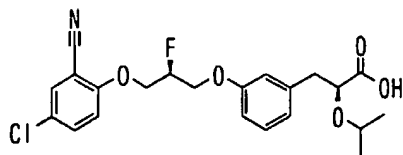
3,4-ジクロロフェノールを用いて製造例 297b)、実施例 326 と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.03 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H) 2.93 (dd,  $J=8.0$ ,  $14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.11 (dd,  $J=3.6$ ,  $14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.56 (Sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 4.14 (q,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H) 4.26 (d,  $J=4.4\text{Hz}$ , 2H) 4.31 (t,  $J=4.4\text{Hz}$ , 2H) 5.13 (dsept,  $J=4.8$ ,  $47.2\text{Hz}$ , 1H) 6.79-6.85 (m, 3H) 6.88 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H) 7.05 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H) 7.23 (dt,  $J=7.6$ ,  $8.8\text{Hz}$ , 1H) 7.34 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 467 ( $\text{MNa}^+$ )

実施例 329. 3-[3-[3-(4-クロロ-2-シアノフェノキシ)-2(S)-フルオロプロポキシ]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシプロパン酸



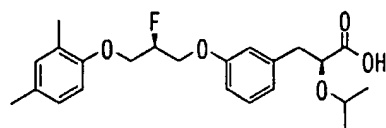
4-クロロ-2-シアノフェノールを用いて製造例 297b)、実施例 326 と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.04 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.94 (dd,  $J=8.0, 13.6\text{Hz}$ , 1H) 3.10 (dd,  $J=3.6, 13.2\text{Hz}$ , 1H) 3.57 (Sept,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H) 4.15 (br, 1H) 4.29-4.50 (m, 4H) 5.20 (dsept,  $J=4.4, 46.4\text{Hz}$ , 1H) 6.81-6.85 (m, 2H) 6.88 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H) 6.98 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H) 7.22 (dt,  $J=8.0, 9.2\text{Hz}$ , 1H) 7.50-7.54 (m, 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 458 ( $\text{MNa}^+$ )

実施例 330. 3-[13-(3-(2,4-ジメチルフェノキシ)-2(S)-フルオロ-プロポキシ]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸



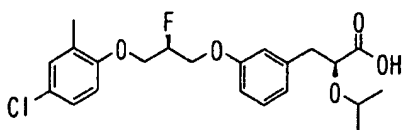
2,4-ジメチルフェノールを用いて製造例 297b)、実施例 326 と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.02 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H) 1.16 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H) 2.20 (s, 3H) 2.26 (s, 3H) 2.91 (dd,  $J=8.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.11 (dd,  $J=4.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.54 (Sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 4.13 (q,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H) 4.24-4.35 (m, 4H) 5.16 (dsept,  $J=4.8, 47.6\text{Hz}$ , 1H) 6.74 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 6.81-6.89 (m, 3H) 6.93-6.97 (m, 2H) 7.22 (dt,  $J=7.6, 8.8\text{Hz}$ , 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 458 ( $\text{MNa}^+$ )

実施例 331. 3-[13-(3-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)-2(S)-フルオロ-プロポキシ)-フェニル]-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸

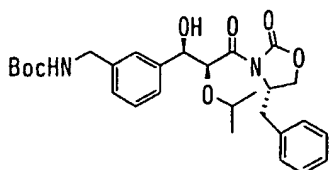


4-クロロ-2-メチルフェノールを用いて製造例 297b)、実施例 326 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 447 ( $MNa^+$ )

実施例 332. 2 (S)-イソプロポキシ-3-[3-[(4-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ)カルボニルアミノ]-メチル]-フェニル]-プロパン酸

製造例 332a) 13-[3-(4 (S)-ベンジル-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-1 (R)-ヒドロキシ-2 (S)-イソプロポキシ-3-オキソ-プロピル]-ベンジル]-カルバミックアシッド 第三ブチルエステル

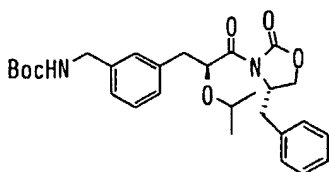


(4S)-4-ベンジル-3-(2-イソプロポキシアセチル)-1,3-オキサゾロン-2-オン  
15.3g のトルエン (250ml) 溶液を-75℃に冷却した後、トリエチルアミン 9.0ml を加えた。内温が-70℃を超えない速度でジブチルボロントリフレート (1M ジクロロメタン溶液) 55ml を滴下した。滴下後 50 分撹拌した後、内温を 0℃まで上昇させ、更に 50 分撹拌し、再び-75℃に冷却した。この反応液に第三ブチル N-(3-ホルミルベンジル)カルバメート 9.6g のジクロロメタン (40ml) 溶液をカニュラーにて加え、-75℃で 30 分撹拌した後、約 1 時間をかけて内温を 10 分毎に 10℃ずつ 0℃まで上昇させた。そのまま徐々に室温まで昇温し、室温終夜撹拌した。メタノール 200ml、pH7 バッファー (リン酸第二水素ナトリウム-クエン酸) 200ml、過酸化水素 (30%水溶液) 60ml の混合液中に反応液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル 1:1 溶出分画より標記化合物 19.2g を無色オイルとして得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.12 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.19 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.44 (s, 9H) 2.75 (dd,  $J=10.0$ , 13.6Hz, 1H) 3.25 (dd,  $J=2.4$ , 13.6Hz, 1H) 3.65 (Sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.72 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 4.02 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 4.29 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 4.37-4.43 (m, 1H) 4.85 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H) 4.91 (m, 1H) 5.43 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H) 7.12-7.73 (m, 8H) 7.63 (s, 1H)

製造例 332b) [3-[3-(4(S)-ベンジル-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-2(S)-イソプロポキシ-3-オキソ-プロピル]-ベンジル]-カルバミック アシッド 第三ブチルエステル

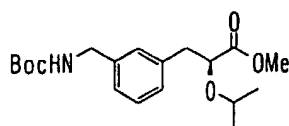


[3-[3-(4(S)-ベンジル-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-1-(R)-ヒドロキシ-2(S)-イソプロポキシ-3-オキソ-プロピル]-ベンジル]-カルバミック アシッド 第三ブチルエステル 19.2g をピリジン 100ml に溶解し、氷冷下、メタンсульフォニルクロリド 4.35ml を滴下した。氷冷下 2 時間攪拌し、室温にて 3 時間攪拌し、反応液を酢酸エチルにて希釈し、1N-塩酸、飽和食塩水にて順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過、溶媒を濃縮、メタンсульフォニック アシッド 1-(R)-(3-アミノメチル-フェニル)-3-(4(S)-ベンジル-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-2(S)-イソプロポキシ-3-オキソ-プロピル エステルを得た。このものをエタノール 500ml に溶解し、10%パラジウム炭素 10g、酢酸カリウム 5g を加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮、残渣を酢酸エチルに希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル 2:1→3:2 溶出分画より標記化合物 15.3g を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.02 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.16 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H) 1.45 (s, 9H) 2.78 (dd,  $J=9.6$ , 13.6Hz, 1H) 2.93-2.98 (m, 2H) 3.30 (dd,  $J=2.4$ , 13.2Hz, 1H) 3.51 (Sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.87-4.01 (m, 1H) 4.08-4.12 (m, 1H) 4.28 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 4.52-4.59 (m, 1H) 4.80-4.88 (m, 1H) 5.34-5.40 (m, 1H) 7.12-7.35 (m, 9H)

製造例 332c) 3-[3-(第三ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-フェニル]-2(S)-イソプロポキシ-プロピオン酸メチルエステル

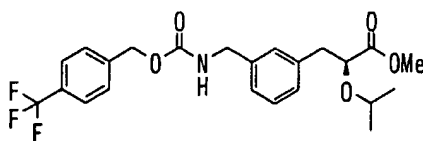


13-[3-(4(S)-ベンジル-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-2(S)-イソプロポキシ-3-オキソ-プロピル]-ベンジル-カルバミック アシッド 第三ブチルエステル 15.3g をテトラヒドロフラン 300ml に溶解し、氷冷下、30%過酸化水素水 15ml、1N-水酸化リチウム水溶液 75ml を順次加え室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加えた後、ジクロロメタンにて抽出し、水槽を 1N-塩酸にて酸性にした。酢酸エチルにて 3 回抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し 3-[3-(第三ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-フェニル]-2(S)-イソプロポキシ-プロピオン酸 16.68g を得た。このものを N,N-ジメチルホルムアミド 100ml に溶解し、炭酸水素カリウム 7g、イオドメタン 3.5ml を順次加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル 4:1 溶出分画より標記化合物 8.58g を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

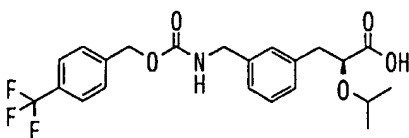
$\delta$ : 0.94 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.14 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H) 1.46 (s, 9H) 2.92 (dd,  $J=9.2$ , 14.0Hz, 1H) 2.99 (dd,  $J=5.2$ , 14.0Hz, 1H) 3.48 (Sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 4.06 (dd,  $J=4.8$ , 8.8Hz, 1H) 4.29 (brd,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 4.80 (br, 1H) 7.13-7.15 (m, 3H) 7.24 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H)

製造例 332d) 2(S)-イソプロポキシ-3-[3-[(4-トリフルオロメチル-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-メチル]-フェニル]-プロパン酸メチルエステル



3-[3-(第三ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-フェニル]-2(S)-イソプロポキシ-プロピオン酸メチルエステル 234mg を 1,4-ジオキサン 10ml に溶解し、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し、4-トリフルオロメチルベンジルブロミド 320mg、テトラブチルアンモニウムイオジド 500mg、炭酸セシウム 650mg をくわえ、N,N-ジメチルホルムアミド 7ml に溶解した。ドライアイスをしきつつ加えながら、室温にて終夜攪拌した。反応液を、酢酸エチルに溶解し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル 3:1 溶出分画より標記化合物 173mg を得た。

実施例 332e) 2(S)-イソプロポキシ-3-[3-[(4-トリフルオロメチル-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-メチル]-フェニル]-プロパン酸



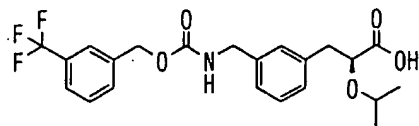
2(S)-イソプロポキシ-3-[3-[(4-トリフルオロメチル-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-メチル]-フェニル]-プロパン酸メチルエステル 173mg をエタノール 4ml に溶解し、1N-水酸化リチウム 1ml を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を 1N-塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル 3:2 溶出分画より標記化合物 168mg を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.00 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.95 (dd,  $J=8.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.11 (dd,  $J=2.4, 13.6\text{Hz}$ , 1H) 3.54 (Sept,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H) 4.13 (q,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H) 4.37 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 5.12 (br, 1H) 5.19 (s, 2H) 7.15-7.19 (m, 3H) 7.25-7.27 (m, 1H) 7.48 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.62 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 462 (MNa<sup>+</sup>)

実施例 333. 2 (S)-イソプロポキシ-3-[3-[(3-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ)カルボニルアミノ]-メチル]-フェニル]-プロパン酸



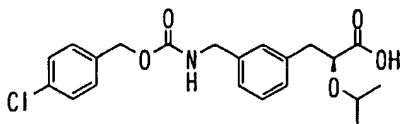
3-トリフルオロメチルベンジルプロミドを用いて、実施例 332e) と同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 0.99 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.15 (d, J=6.4Hz, 3H) 2.94 (dd, J=8.4, 14.0Hz, 1H)  
3.11 (dd, J=4.0, 14.0Hz, 1H) 3.53 (Sept, J=6.4Hz, 1H) 4.12 (q, J=4.0Hz, 1H)  
4.38 (d, J=6.4Hz, 2H) 5.13 (br, 1H) 5.19 (s, 2H) 7.11-7.18 (m, 3H) 7.24-7.29  
(m, 1H) 7.48 (t, J=7.2Hz, 1H) 7.53-7.64 (m, 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 462 (MNa<sup>+</sup>)

実施例 334. 2 (S)-イソプロポキシ-3-[3-[(4-クロロ-ベンジルオキシ)カルボニルアミノ]-メチル]-フェニル]-プロパン酸



4-クロロベンジルクロリドを用いて、実施例 332e) と同様に処理し、標記化合物を得た。

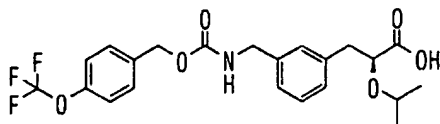
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.00 (d, J=6.4Hz, 3H) 1.15 (d, J=6.0Hz, 3H) 2.94 (dd, J=8.0, 14.0Hz, 1H)  
3.11 (dd, J=4.0, 14.0Hz, 1H) 3.53 (Sept, J=6.0Hz, 1H) 4.12 (q, J=4.0Hz, 1H)  
4.36 (d, J=6.0Hz, 2H) 5.07 (br, 1H) 5.09 (s, 2H) 7.11-7.18 (m, 3H) 7.24-7.34  
(m, 5H)

MS  $m/e$  (ESI) 428 (MNa<sup>+</sup>)

実施例 335. 2 (S)-イソプロポキシ-3-[3-[(4-トリフルオロメトキシ-ベンジルオキシ)



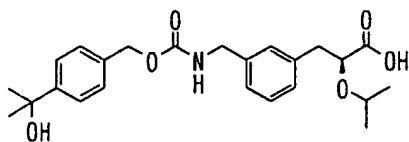
シカルボニルアミノ)-メチル]-フェニル]-プロパン酸

4-トリフルオロメトキシベンジルプロミドを用いて、実施例 332e) と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.99 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.94 (dd,  $J=8.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.11 (dd,  $J=3.6, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.53 (Sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 4.12 (q,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H) 4.37 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 5.09 (br, 1H) 5.13 (s, 2H) 7.12-7.18 (m, 3H) 7.24-7.28 (m, 1H) 7.40 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 478 ( $\text{MNa}^+$ )

実施例 336. 3-(3-[[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-ベンジルオキシカルボニルアミノ]-メチル]-フェニル)-2 (S)-イソプロポキシ-プロパン酸

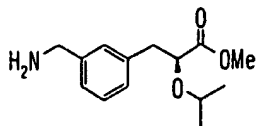
1-ヒドロキシ-1-メチル-エチルベンジルクロリドを用いて、実施例 332e) と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.00 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H) 1.58 (s, 6H) 2.93 (dd,  $J=7.2, 12.8\text{Hz}$ , 1H) 3.06-3.12 (m, 1H) 3.52 (Sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 4.11 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H) 4.37 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H) 5.07 (br, 1H) 5.13 (s, 2H) 7.14-7.17 (m, 3H) 7.24-7.27 (m, 1H) 7.35 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H) 7.49 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H)

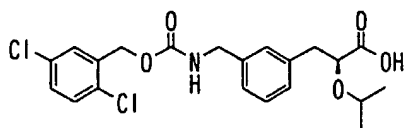
MS  $m/e$  (ESI) 452 ( $\text{MNa}^+$ )

実施例 337. 3-[3-[(2,5-ジクロロ-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-メチル]]-フェニル]-2 (S)-イソプロポキシ-プロパン酸製造例 337a) 3-(3-アミノメチル-フェニル)-2 (S)-イソプロポキシ-プロパン酸

メチルエステル

3-[3-(第三ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-フェニル]-2(S)-イソプロポキシ-プロピオン酸メチルエステル 1.034g を塩化水素 1,4-ジオキサン 20ml に溶解し、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去。標記化合物 653mg を無色オイルとして得た。

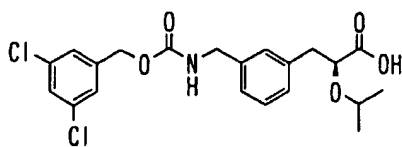
実施例 337b) 3-[3-[(2,5-ジクロロ-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-メチル]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸



3-(3-アミノメチル-フェニル)-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸 メチルエステル 305mg をジクロロメタン 3ml に溶解し、ピリジン 0.05ml、トリフォスゲン 180mg のジクロロメタン溶液 (4ml) を氷冷下加えた。トリエチルアミン 0.5ml を加え、室温にて 30 分攪拌した。この溶液をろ過し、全量が 5ml になるように希釈した。この溶液 0.5ml (3-(3-アミノメチル-フェニル)-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸 メチルエステルのイソシアネートを約、13mg 含有) に、2,5-ジクロロベンジルアルコール 20mg を加えた。反応液を濃縮し、テトラヒドロフラン 0.4ml を加え、室温にて、30 分攪拌した。エタノール 0.5ml、1N-水酸化ナトリウム 0.1ml を加え、終夜攪拌した。反応液を 1N-塩酸にて酸性にし、酢酸エチルで抽出した。溶媒を濃縮し、残渣を逆層系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 10.27mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 462 ( $MNa^+$ )

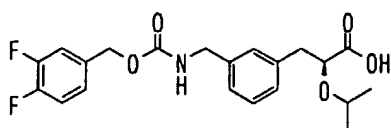
実施例 338. 3-[3-[(2,5-ジクロロ-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-メチル]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸



2, 5-ジクロロベンジルアルコールを用いて、実施例 337b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 462 ( $MNa^+$ )

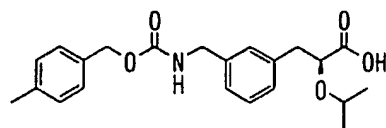
実施例 339. 3-(3-([3, 4-ジフルオロベンジルオキシカルボニルアミノ]-メチル)-フェニル)-2 (S)-イソプロポキシ-プロパン酸



3, 4-ジフルオロベンジルアルコールを用いて、実施例 337b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 432 ( $MNa^+$ )

実施例 340. 3-(3-([4-メチルベンジルオキシカルボニルアミノ]-メチル)-フェニル)-2 (S)-イソプロポキシ-プロパン酸



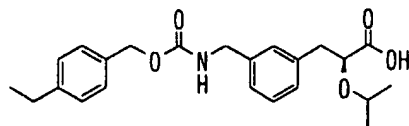
4-メチルベンジルアルコールを用いて、実施例 337b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$  : 0.99 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.15 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 2.35 (s, 3H) 2.93 (dd,  $J=8.0, 14.0$ Hz, 1H) 3.11 (dd,  $J=3.6, 14.0$ Hz, 1H) 3.52 (Sept,  $J=6.4$ Hz, 1H) 4.11 (q,  $J=4.0$ Hz, 1H) 4.36 (d,  $J=5.6$ Hz, 2H) 5.05 (br, 1H) 5.09 (s, 2H) 7.14-7.18 (m, 5H) 7.23-7.28 (m, 3H)

MS  $m/e$  (ESI) 408 ( $MNa^+$ )

実施例 341. 3-(3-([4-エチルベンジルオキシカルボニルアミノ]-メチル)-フェニル)-2 (S)-イソプロポキシ-プロパン酸

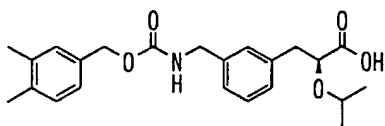
ル)-2 (S)-イソプロポキシ-プロパン酸

4-エチルベンジルアルコールを用いて、実施例 337b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 0.99 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.15 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.23 (t, J=7.2Hz, 3H) 2.65 (q, J=7.6Hz, 2H) 2.93 (dd, J=8.0, 14.0Hz, 1H) 3.11 (dd, J=4.0, 14.0Hz, 1H) 3.52 (Sept, J=6.4Hz, 1H) 4.11 (q, J=4.0Hz, 1H) 4.36 (d, J=6.0Hz, 2H) 5.05 (br, 1H) 5.10 (s, 2H) 7.14-7.21 (m, 5H) 7.23-7.31 (m, 3H)

MS m/e (ESI) 422 (MNa<sup>+</sup>)

実施例 342. 3-(3-[[3,4-ジメチル-ベンジルオキシカルボニルアミノ]-メチル]-フェニル)-2 (S)-イソプロポキシ-プロパン酸

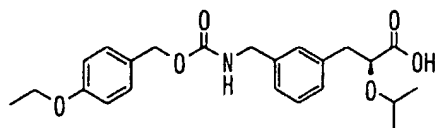
3,4-ジメチルベンジルアルコールを用いて、実施例 337b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 0.99 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.15 (d, J=6.0Hz, 3H) 2.26 (s, 6H) 2.93 (dd, J=8.0, 13.6Hz, 1H) 3.10 (dd, J=3.6, 14.0Hz, 1H) 3.52 (Sept, J=6.0Hz, 1H) 4.11 (q, J=4.0Hz, 1H) 4.36 (d, J=5.6Hz, 2H) 5.07 (brs, 3H) 7.09-7.18 (m, 6H) 7.26-7.28 (m, 1H)

MS m/e (ESI) 422 (MNa<sup>+</sup>)

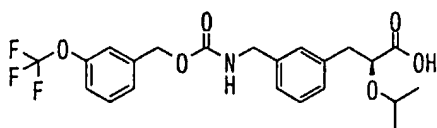
実施例 343. 3-(3-[[4-エトキシ-ベンジルオキシカルボニルアミノ]-メチル]-フェニル)-2 (S)-イソプロポキシ-プロパン酸



4-エトキシベンジルアルコールを用いて、実施例 337b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 438 ( $MNa^+$ )

実施例 344. 3-(3-[[3-トリフルオロメトキシ-ベンジルオキシカルボニルアミノ]-メチル]-フェニル)-2 (S)-イソプロポキシ-プロパン酸



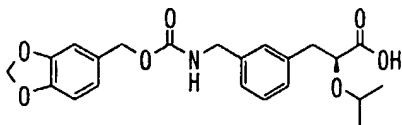
3-トリフルオロメトキシベンジルアルコールを用いて、実施例 337b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$ : 0.99 (d,  $J=6.4$ Hz, 3H) 1.15 (d,  $J=6.4$ Hz, 3H) 2.94 (dd,  $J=8.0, 14.0$ Hz, 1H) 3.11 (dd,  $J=4.0, 14.0$ Hz, 1H) 3.53 (Sept,  $J=6.0$ Hz, 1H) 4.12 (q,  $J=4.0$ Hz, 1H) 4.38 (d,  $J=6.0$ Hz, 2H) 5.13 (brs, 1H) 5.15 (s, 2H) 7.14-7.20 (m, 4H) 7.21-7.30 (m, 3H) 7.38 (t,  $J=8.0$ Hz, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 478 ( $MNa^+$ )

実施例 345. 3-[3-[(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-メチル]-フェニル]-2 (S)-イソプロポキシ-プロパン酸



ピペロニルアルコールを用いて、実施例 337b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

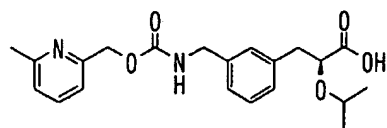
$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$ : 0.99 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.15 (d,  $J=6.4$ Hz, 3H) 2.93 (dd,  $J=8.4, 14.0$ Hz, 1H)

3.11 (dd,  $J=3.6, 14.0$  Hz, 1H) 3.52 (sept,  $J=6.0$  Hz, 1H) 4.11 (q,  $J=3.6$  Hz, 1H)  
 4.36 (d,  $J=5.6$  Hz, 2H) 5.03 (s, 3H) 5.96 (s, 2H) 6.76-6.89 (m, 3H) 7.12-7.18  
 (m, 3H) 7.23-7.28 (m, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 438 ( $MNa^+$ )

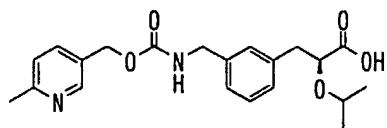
実施例 346. 2(S)-イソプロポキシ-3-[3-[(6-メチル-ピリジン-2-イル)メトキシカルボニルアミノ]-メチル]-フェニル]-プロパン酸



(6-メチル-ピリジン-2-イル)-メタノールを用いて、実施例 337b) と同様に処理し、  
 標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 409 ( $MNa^+$ )

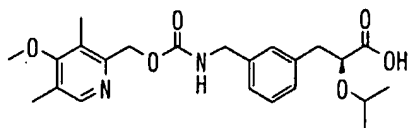
実施例 347. 2(S)-イソプロポキシ-3-[3-[(6-メチル-ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノ]-メチル]-フェニル]-プロパン酸



(6-メチル-ピリジン-3-イル)-メタノールを用いて、実施例 337b) と同様に処理し、  
 標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 409 ( $MNa^+$ )

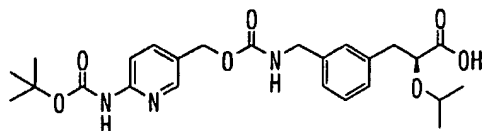
実施例 348. 2(S)-イソプロポキシ-3-[3-[(4-メトキシ-3,5-ジメチル-ピリジン-2-イル)メトキシカルボニルアミノ]-メチル]-フェニル]-プロパン酸



(4-メトキシ-3,5-ジメチル-ピリジン-2-イル)-メタノールを用いて、実施例  
 337b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 453 ( $MNa^+$ )

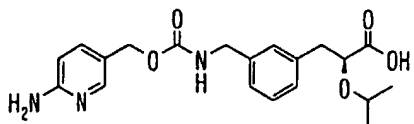
実施例 349. 3-[3-[(6-第三-ブトキシカルボニルアミノ-ピリジン-3-イルメトキシカルボニルアミノ)-メチル]-フェニル]-2 (S)-イソプロポキシ-プロパン酸



(5-ヒドロキシメチル-ピリジン-2-イル)-カルバミック アシッド 第三ブチルエステルを用いて、実施例 337b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 510 (MNa<sup>+</sup>)

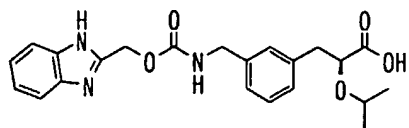
実施例 350. 3-[3-[(6-アミノ-ピリジン-3-イルメトキシカルボニルアミノ)-メチル]-フェニル]-2 (S)-イソプロポキシ-プロパン酸



3-[3-[(6-第三-ブトキシカルボニルアミノ-ピリジン-3-イルメトキシカルボニルアミノ)-メチル]-フェニル]-2 (S)-イソプロポキシ-プロパン酸をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆層系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 510 (MNa<sup>+</sup>)

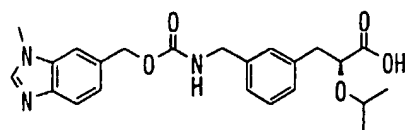
実施例 351. 3-[3-[(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシカルボニルアミノ)-メチル]-フェニル]-2 (S)-イソプロポキシ-プロパン酸



(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル) メタノールを用いて、実施例 337b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 434 (MNa<sup>+</sup>)

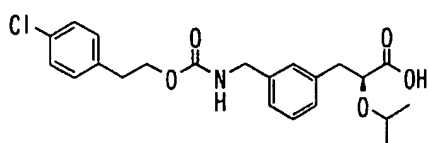
実施例 352. 2 (S)-イソプロポキシ-3-[3-[(3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-メチル]-フェニル]-プロパン酸



(3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル) メタノールを用いて、実施例 337b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 449 ( $MNa^+$ )

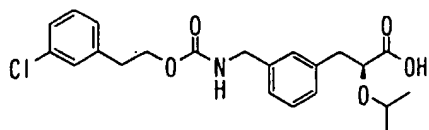
実施例 353. 3-(3-[2-(4-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-メチル)-フェニル)-2 (S)-イソプロポキシプロパン酸



4-クロロ-2-フェネチルアルコールを用いて、実施例 337b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 442 ( $MNa^+$ )

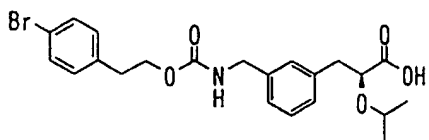
実施例 354. 3-(3-[2-(3-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-メチル)-フェニル)-2 (S)-イソプロポキシプロパン酸



3-クロロ-2-フェネチルアルコールを用いて、実施例 337b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 442 ( $MNa^+$ )

実施例 355. 3-(3-[2-(4-ブロモフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-メチル)-フェニル)-2 (S)-イソプロポキシプロパン酸



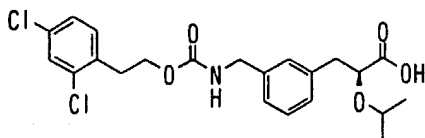
4-ブロモ-2-フェネチルアルコールを用いて、実施例 337b) と同様に処理し、標記



化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 486 (MNa<sup>+</sup>)

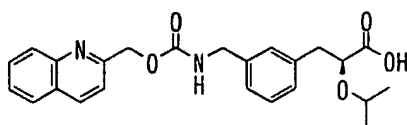
実施例 356. 3-(3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-メチル]-フェニル)-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸



2,4-ジクロロ-2-フェネチルアルコールを用いて、実施例 337b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 476 (MNa<sup>+</sup>)

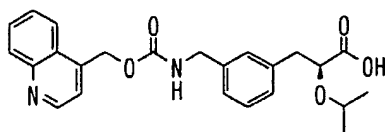
実施例 357. 2(S)-イソプロポキシ-3-[3-[(キノリン-2-イルメトキシカルボニルアミノ)-メチル]-フェニル]-プロパン酸



キノリン-2-イル-メタノールを用いて、実施例 337b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 445 (MNa<sup>+</sup>)

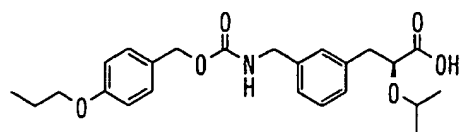
実施例 358. 2(S)-イソプロポキシ-3-[3-[(キノリン-4-イルメトキシカルボニルアミノ)-メチル]-フェニル]-プロパン酸



キノリン-4-イル-メタノールを用いて、実施例 337b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 445 (MNa<sup>+</sup>)

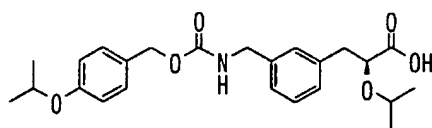
実施例 359. 2(S)-イソプロポキシ-3-[3-[(4-プロポキシ-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-メチル]-フェニル]-プロパン酸



4-プロポキシベンジルアルコールを用いて、実施例 337b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 452 ( $MNa^+$ )

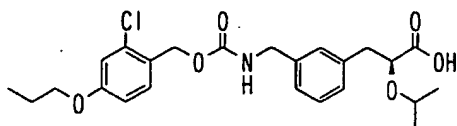
実施例 360. 2 (S) -イソプロポキシ-3- [3- [(4-イソプロポキシ-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-メチル]-フェニル] プロパン酸



4-イソプロポキシベンジルアルコールを用いて、実施例 337b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 452 ( $MNa^+$ )

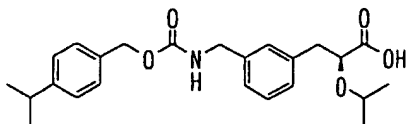
実施例 361. 2 (S) -イソプロポキシ-3- [3- [(2-クロロ4-プロポキシ-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-メチル]-フェニル] プロパン酸



2-クロロ-4-プロポキシベンジルアルコールを用いて、実施例 337b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 486 ( $MNa^+$ )

実施例 362. 2 (S) -イソプロポキシ-3- [3- [(4-イソプロピル-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-メチル]-フェニル] プロパン酸

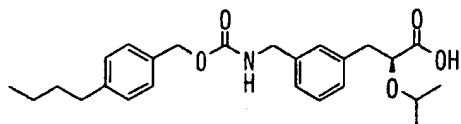


4-イソプロピルベンジルアルコールを用いて、実施例 337b) と同様に処理し、標

記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 436 ( $MNa^+$ )

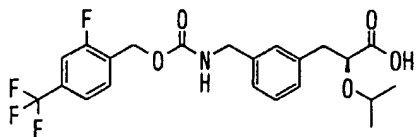
実施例 363. 2 (S)-イソプロポキシ-3-[3-[(4-ブチル-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-メチル]-フェニル]プロパン酸



4-ブチルベンジルアルコールを用いて、実施例 337b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 450 ( $MNa^+$ )

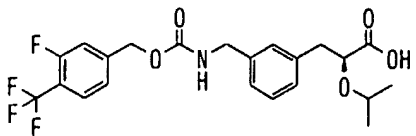
実施例 364. 2 (S)-イソプロポキシ-3-[3-[(2-フルオロ-4-トリフルオロメチル-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-メチル]-フェニル]プロパン酸



2-フルオロ-4-トリフルオロメチルアルコールを用いて、実施例 337b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 480 ( $MNa^+$ )

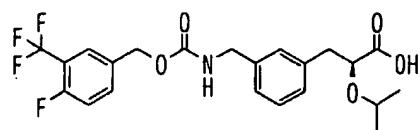
実施例 365. 2 (S)-イソプロポキシ-3-[3-[(3-フルオロ-4-トリフルオロメチル-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-メチル]-フェニル]プロパン酸



3-フルオロ-4-トリフルオロメチルアルコールを用いて、実施例 337b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 480 ( $MNa^+$ )

実施例 366. 2 (S)-イソプロポキシ-3-[3-[(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-メチル]-フェニル]プロパン酸



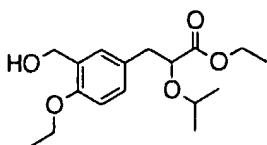
4-フルオロ-3-トリフルオロメチルアルコールを用いて、実施例 337b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 480 ( $MNa^+$ )

MS  $m/e$  (ESI) 440 ( $MH^+$ )

実施例 367. 3-[4-エトキシ-3-フェニルカルバモイルオキシメチル]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸

製造例 367a) エチル 3-[4-エトキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエート



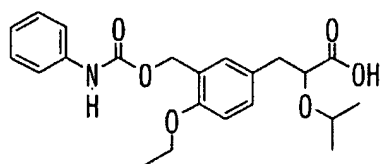
水素化ナトリウム 400mg をテトラヒドロフラン 10ml に懸濁し、氷冷下 2-イソプロポキシホスホノ酢酸ジエチル 2.8g のテトラヒドロフラン溶液 15ml を加えた。室温にて 30 分攪拌し、3-([1-(第三ブチル)-1,1-ジメチルシリル]オキシ)メチル)-4-エトキシベンズアルデヒド 2.4g のテトラヒドロフラン溶液 25ml を加えた。室温にて終夜攪拌した後、反応液に 1N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1) 溶出分画よりエチル (E, Z)-3-[3-([1-(第三ブチル)-1,1-ジメチルシリル]オキシ)メチル]-4-エトキシフェニル]-2-イソプロポキシ-2-プロペノエートを得た。次いで得られたエチル (E, Z)-3-[3-([1-(第三ブチル)-1,1-ジメチルシリル]オキシ)メチル]-4-エトキシフェニル]-2-イソプロポキシ-2-プロペノエートをテトラヒドロフラン 25ml に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリド (1M テトラヒドロフラン溶液) 10ml を加えた。室温にて 7 時間攪拌した後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾

燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた粗生成物をエタノール 25ml に溶解し、ロジウム-アルミナ 0.40g を加え、水素雰囲気下で終夜攪拌した。触媒を濾過し溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (3:1) 溶出分画より標記化合物 0.96g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.97 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.24 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.43 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H) 2.87 (dd,  $J=8.4$ ,  $14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.94 (dd,  $J=5.2$ ,  $14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.50 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 4.00 (dd,  $J=5.2$ ,  $8.4\text{Hz}$ , 1H) 4.07 (q,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H) 4.14-4.20 (m, 2H) 4.66 (s, 2H) 6.78 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.13 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.14 (s, 1H)

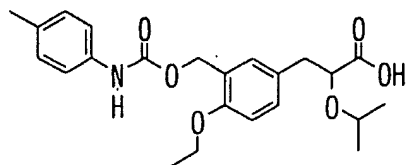
製造例 367b) 3-[(4-エトキシ-3-フェニルカルバモイルオキシメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



エチル 3-[4-エトキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよびフェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 402 ( $\text{MH}^+$ )

実施例 368. 3-[(4-エトキシ-3-*p*-トリルカルバモイルオキシメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸

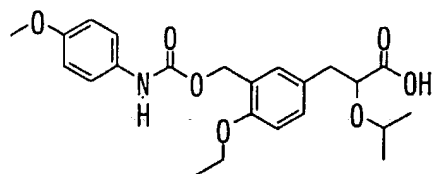


エチル 3-[4-エトキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび *p*-トリルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標

記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 416 ( $MH^+$ )

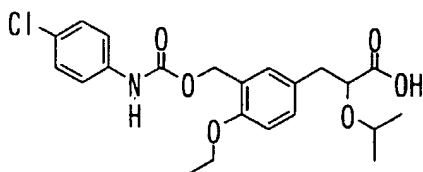
実施例 369. 3-[4-エトキシ-3-(4-メトキシフェニル)カルバモイルオキシメチル]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



エチル 3-[4-エトキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび4-メトキシフェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 432 ( $MH^+$ )

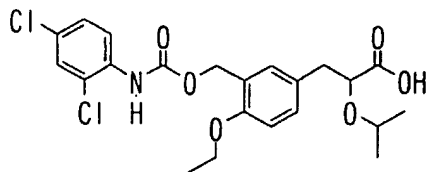
実施例 370. 3-[3-(4-クロロフェニル)カルバモイルオキシメチル-4-エトキシ]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



エチル 3-[4-エトキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび4-クロロフェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 436 ( $MH^+$ )

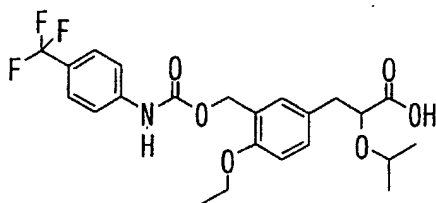
実施例 371. 3-[3-(2,4-ジクロロフェニル)カルバモイルオキシメチル-4-エトキシ]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



エチル 3-[4-エトキシ-3-(ヒドロキシメチル) フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび 2,4-ジクロロフェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 470 ( $MH^+$ )

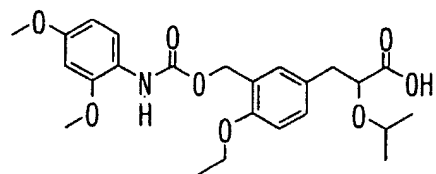
実施例 372. 3-[14-エトキシ-3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル]カルバモイルオキシメチル]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



エチル 3-[4-エトキシ-3-(ヒドロキシメチル) フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび  $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ-*p*-トリルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 470 ( $MH^+$ )

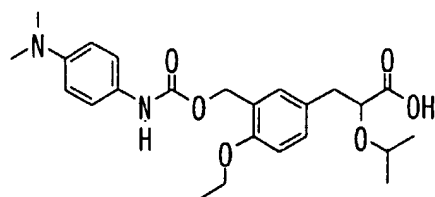
実施例 373. 3-[3-(2,4-ジメトキシフェニル)カルバモイルオキシメチル-4-エトキシ]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



エチル 3-[4-エトキシ-3-(ヒドロキシメチル) フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび 2,4-ジメトキシフェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 462 ( $MH^+$ )

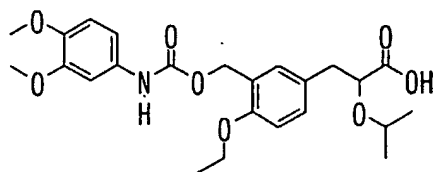
実施例 374. 3-[3-(4-ジメチルアミノフェニル)カルバモイルオキシメチル-4-エトキシ]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



エチル 3-[4-エトキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび4-ジメチルアミノフェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 445 ( $MH^+$ )

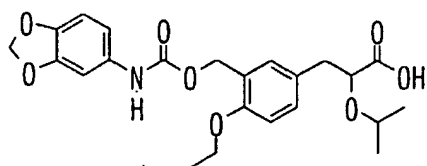
実施例 375. 3-([3-(3,4-ジメトキシフェニル)カルバモイルオキシメチル-4-エトキシ]フェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸



エチル 3-[4-エトキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび2,4-ジメトキシフェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 462 ( $MH^+$ )

実施例 376. 3-([3-[5-(ベンゾ[1,3]ジオキソリル)]カルバモイルオキシメチル-4-エトキシ]フェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸

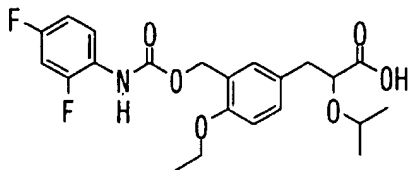


エチル 3-[4-エトキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび3,4-(メチレンジオキシ)フェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 446 ( $MH^+$ )



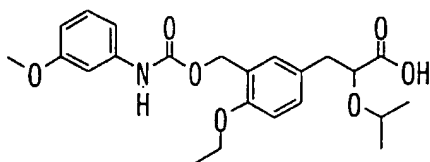
実施例 377. 3-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)カルバモイルオキシメチル-4-エトキシ]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



エチル 3-[4-エトキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび2,4-ジフルオロフェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 438 ( $MH^+$ )

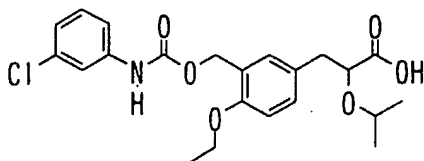
実施例 378. 3-[4-エトキシ-3-(3-メトキシフェニル)カルバモイルオキシメチル]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



エチル 3-[4-エトキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび3-メトキシフェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 432 ( $MH^+$ )

実施例 379. 3-[3-(3-クロロフェニル)カルバモイルオキシメチル-4-エトキシ]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸

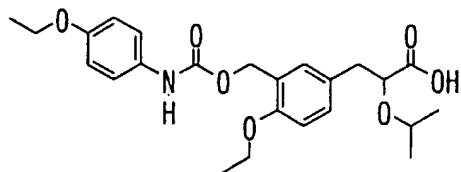


エチル 3-[4-エトキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび3-クロロフェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処

理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 436 ( $MH^+$ )

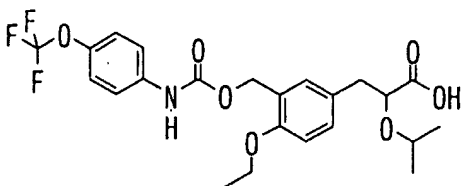
実施例 380. 3-[4-エトキシ-3-(4-エトキシフェニル)カルバモイルオキシメチル]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



エチル 3-[4-エトキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび 4-エトキシフェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 446 ( $MH^+$ )

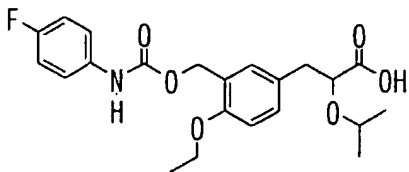
実施例 381. 3-[4-エトキシ-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]カルバモイルオキシメチル]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



エチル 3-[4-エトキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび 4-(トリフルオロメトキシ)フェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 486 ( $MH^+$ )

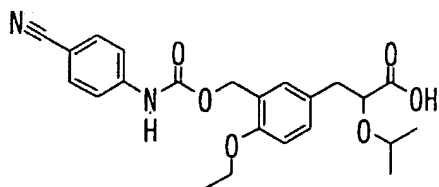
実施例 382. 3-[4-エトキシ-3-(4-フルオロフェニル)カルバモイルオキシメチル]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



エチル 3-[4-エトキシ-3-(ヒドロキシメチル) フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび 4-フルオロフェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 420 ( $MH^+$ )

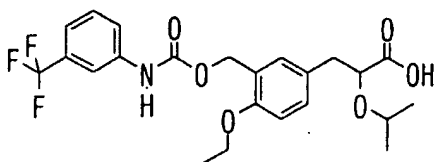
実施例 383. 3-[3-(4-シアノフェニル)カルバモイルオキシメチル-4-エトキシ]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



エチル 3-[4-エトキシ-3-(ヒドロキシメチル) フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび 4-シアノフェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 427 ( $MH^+$ )

実施例 384. 3-[4-エトキシ-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイルオキシメチル]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸

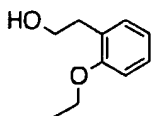


エチル 3-[4-エトキシ-3-(ヒドロキシメチル) フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび  $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ-*m*-トリルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 470 ( $MH^+$ )

実施例 385. 3-[4-エトキシ-3-[2-(フェニルカルバモイルオキシ)エチル]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸

製造例 385a) 2-(2-エトキシフェニル)エタノール

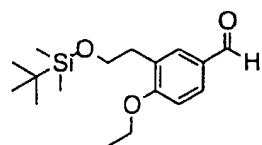


2-ヒドロキシフェネチルアルコール 4.4g を N,N-ジメチルホルムアミド 80ml に溶解し、ヨウ化エチル 5.3g および炭酸カリウム 4.7g を加えた。70 度で終夜攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1) 溶出分画より標記化合物 3.2g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.43 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H) 2.92 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 3.85 (br, 2H) 4.05 (q,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H) 6.85-6.91 (m, 2H) 7.15-7.22 (m, 1H)

製造例 385b) 3-[2-(第三ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-エトキシベンズアルデヒド

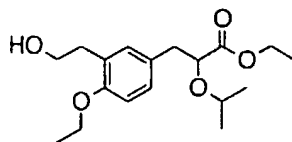


2-(2-エトキシフェニル)エタノールを用いて製造例 117a) に引き続き製造例 117b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.00 (s, 6H) 0.88 (s, 9H) 1.48 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H) 2.92 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 3.83 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 4.15 (q,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H) 6.94 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.72 (s, 1H) 7.75 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 9.87 (s, 1H)

製造例 385c) エチル 3-[4-エトキシ-3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエート

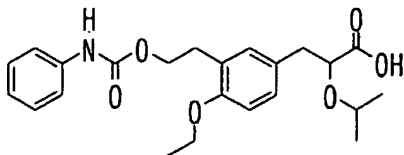


3-[2-(第三ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-エトキシベンズアルデヒド  
および2-イソプロポキシホスホノ酢酸ジエチルを用いて製造例 147b)と同様に処理  
し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.97 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.24 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.41  
(t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H) 2.86 (dd,  $J=8.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.88 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H) 2.92 (dd,  
 $J=5.2, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.50 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.82 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H) 3.99-4.05  
(m, 3H) 4.14-4.20 (m, 2H) 6.76 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.04-7.07 (m, 2H)

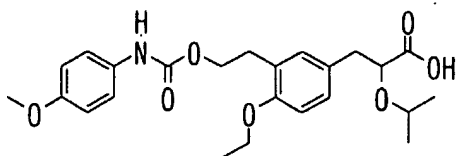
製造例 385d) 3-[4-エトキシ-3-[2-(フェニルカルバモイルオキシ)エチル]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



エチル 3-[4-エトキシ-3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロ  
パノエートおよびフェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、  
標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 416 ( $\text{MH}^+$ )

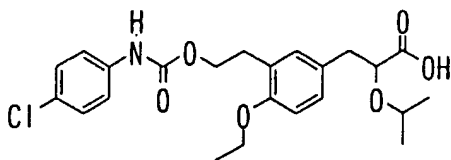
実施例 386. 3-[4-エトキシ-3-[2-[(4-メトキシフェニル)カルバモイルオキシ]  
エチル]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



エチル 3-[4-エトキシ-3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロ  
パノエートおよび4-メトキシフェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に  
に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 446 ( $\text{MH}^+$ )

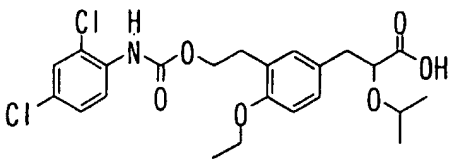
実施例 387. 3-(3-[2-[(4-クロロフェニル)カルバモイルオキシ]エチル]-4-エトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸



エチル 3-[4-エトキシ-3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび4-クロロフェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 450 ( $MH^+$ )

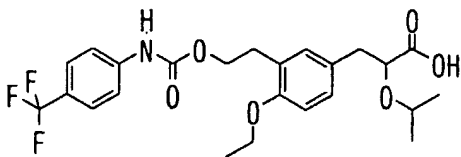
実施例 388. 3-(3-[2-[(2,4-ジクロロフェニル)カルバモイルオキシ]エチル]-4-エトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸



エチル 3-[4-エトキシ-3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび2,4-ジクロロフェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 484 ( $MH^+$ )

実施例 389. 3-[4-エトキシ-3-(2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイルオキシ]エチル]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸

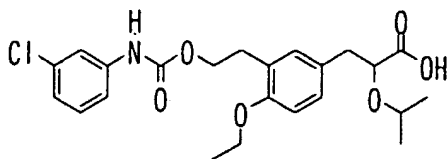


エチル 3-[4-エトキシ-3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ- $p$ -トリルイソシアネートを用いて実

施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 484 ( $MH^+$ )

実施例 390. 3-(3-[2-[(3-クロロフェニル)カルバモイルオキシ]エチル]-4-エトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸

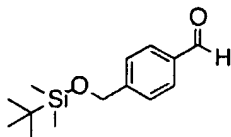


エチル 3-[4-エトキシ-3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび 3-クロロフェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 450 ( $MH^+$ )

実施例 391. 2-イソプロポキシ-3-[(4-フェニルカルバモイルオキシメチル)フェニル]プロパン酸

製造例 391a) 4-(第三ブチルジメチルシリルオキシメチル)ベンズアルデヒド

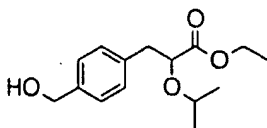


4-ブロモベンジルアルコールを用いて製造例 147a) と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$ : 0.12 (s, 6H) 0.96 (s, 9H) 4.82 (s, 2H) 7.49 (d,  $J=8.0$ Hz, 2H) 7.85 (d,  $J=8.0$ Hz, 2H) 9.88 (s, 1H)

製造例 391b) エチル 3-[(4-ヒドロキシメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエート

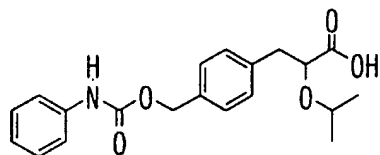


4-(第三ブチルジメチルシリルオキシメチル) ベンズアルデヒドおよび2-イソプロポキシホスホノ酢酸ジエチルを用いて製造例 147b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 0.95 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.15 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.24 (t, J=7.2Hz, 3H) 2.94 (dd, J=8.4, 14.0Hz, 1H) 3.01 (dd, J=4.8, 14.0Hz, 1H) 3.50 (sept, J=6.0Hz, 1H) 4.05 (dd, J=4.8, 8.4Hz, 1H) 4.15-4.23 (m, 2H) 4.67 (s, 2H) 7.25 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.28 (d, J=8.0Hz, 2H)

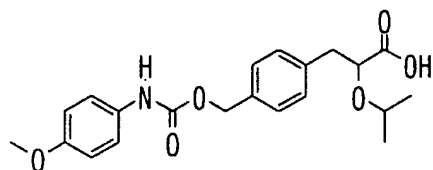
製造例 391c) 2-イソプロポキシ-3-[(4-フェニルカルバモイルオキシメチル) フェニル] プロパン酸



エチル 3-[(4-ヒドロキシメチル) フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよびフェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 358 (MH<sup>+</sup>)

実施例 392. 2-イソプロポキシ-3-[[4-(4-メトキシフェニル)カルバモイルオキシメチル] フェニル] プロパン酸

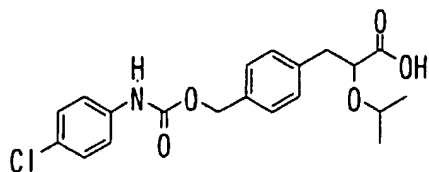


エチル 3-[(4-ヒドロキシメチル) フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび4-メトキシフェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 388 (MH<sup>+</sup>)



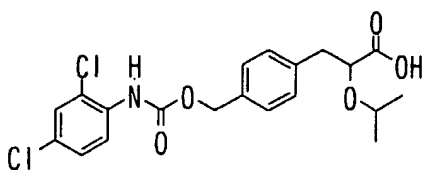
実施例 393. 3-[4-(4-クロロフェニル)カルバモイルオキシメチル]フェニル]-2-  
イソプロポキシプロパン酸



エチル 3-[4-(4-ヒドロキシメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび 4-クロロフェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 392 ( $MH^+$ )

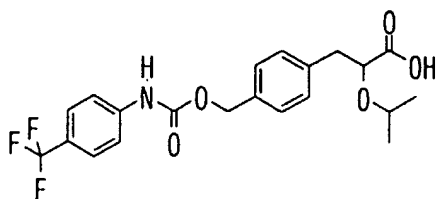
実施例 394. 3-[4-(2,4-ジクロロフェニル)カルバモイルオキシメチル]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



エチル 3-[4-(4-ヒドロキシメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび 2,4-ジクロロフェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 426 ( $MH^+$ )

実施例 395. 2-イソプロポキシ-3-[4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイルオキシメチル]フェニル]プロパン酸

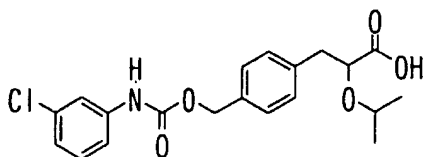


エチル 3-[4-(4-ヒドロキシメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび  $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ- $p$ -トリルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に

処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 426 ( $MH^+$ )

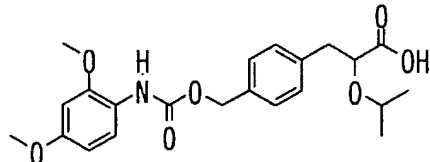
実施例 396. 3-[4-(3-クロロフェニル)カルバモイルオキシメチル]フェニル]-2-イソプロポキシ-プロパン酸



エチル 3-[4-(4-ヒドロキシメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび 3-クロロフェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 392 ( $MH^+$ )

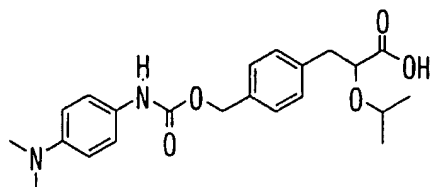
実施例 397. 3-[4-(2,4-ジメトキシフェニル)カルバモイルオキシメチル]フェニル]-2-イソプロポキシ-プロパン酸



エチル 3-[4-(4-ヒドロキシメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび 2,4-ジメトキシフェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 418 ( $MH^+$ )

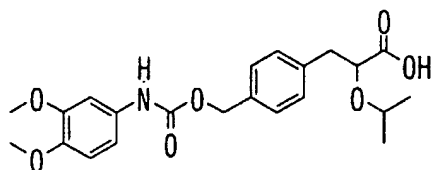
実施例 398. 3-[4-(4-ジメチルアミノフェニル)カルバモイルオキシメチル]フェニル]-2-イソプロポキシ-プロパン酸



エチル 3-[(4-ヒドロキシメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび 4-ジメチルアミノフェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 401 ( $MH^+$ )

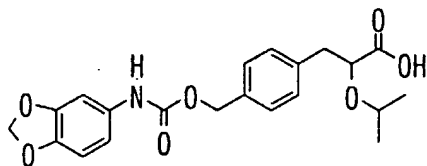
実施例 399. 3-[[4-(3,4-ジメトキシフェニル)カルバモイルオキシメチル]フェニル]-2-イソプロポキシ-プロパン酸



エチル 3-[(4-ヒドロキシメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび 3,4-ジメトキシフェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 418 ( $MH^+$ )

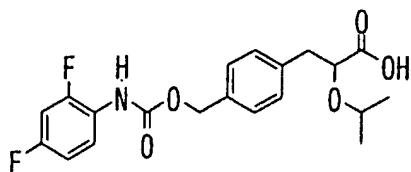
実施例 400. 3-[[4-[5-(ベンゾ[1,3]ジオキソリル)]カルバモイルオキシメチル]フェニル]-2-イソプロポキシ-プロパン酸



エチル 3-[(4-ヒドロキシメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび 3,4-(メチレンジオキシ)フェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 402 ( $MH^+$ )

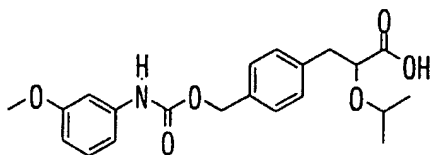
実施例 401. 3-[[4-(2,4-ジフルオロフェニル)カルバモイルオキシメチル]フェニル]-2-イソプロポキシ-プロパン酸



エチル 3-[(4-ヒドロキシメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび 2,4-ジフルオロフェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 394 ( $MH^+$ )

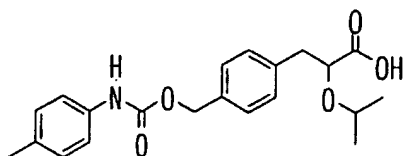
実施例 402. 2-イソプロポキシ-3-[4-(3-メトキシフェニル)カルバモイルオキシメチル]フェニル]プロパン酸



エチル 3-[(4-ヒドロキシメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび 3-メトキシフェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 388 ( $MH^+$ )

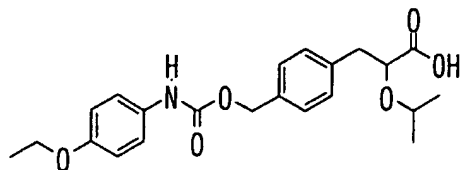
実施例 403. 2-イソプロポキシ-3-[4-*p*-トリルカルバモイルオキシメチル]フェニル]プロパン酸



エチル 3-[(4-ヒドロキシメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび *p*-トリルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 372 ( $MH^+$ )

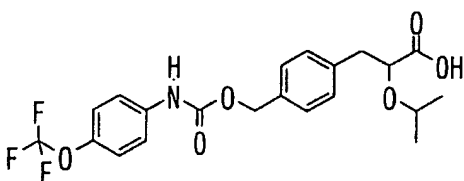
実施例 404. 3-[4-(4-エトキシフェニル)カルバモイルオキシメチル]フェニル]-2-イソプロポキシ-プロパン酸



エチル 3-[4-(4-ヒドロキシメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび 4-エトキシフェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 402 ( $MH^+$ )

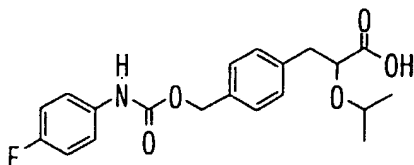
実施例 405. 2-イソプロポキシ-3-[4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]カルバモイルオキシメチル]フェニル]プロパン酸



エチル 3-[4-(4-ヒドロキシメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび 4-(トリフルオロメトキシ)フェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 442 ( $MH^+$ )

実施例 406. 3-[4-(4-フルオロフェニル)カルバモイルオキシメチル]フェニル]-2-イソプロポキシ-プロパン酸

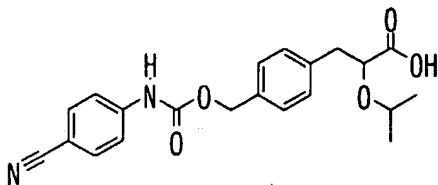


エチル 3-[4-(4-ヒドロキシメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび 4-フルオロフェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記

化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 376 ( $MH^+$ )

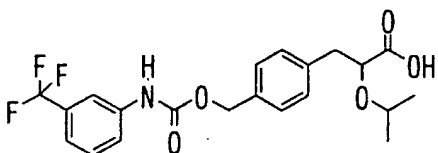
実施例 407. 3-[4-(4-シアノフェニル)カルバモイルオキシメチル]フェニル]-2-イソプロポキシ-プロパン酸



エチル 3-[(4-ヒドロキシメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび 4-シアノフェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 383 ( $MH^+$ )

実施例 408. 2-イソプロポキシ-3-[4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイルオキシメチル]フェニル]プロパン酸

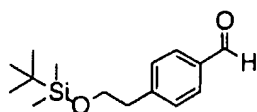


エチル 3-[(4-ヒドロキシメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび  $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ- $m$ -トリルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 426 ( $MH^+$ )

実施例 409. 2-イソプロポキシ-3-[4-[2-(フェニルカルバモイルオキシ)エチル]フェニル]プロパン酸

製造例 409a) 4-[2-(第三ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]ベンズアルデヒド

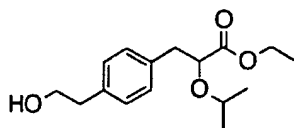


4-ブロモフェネチルアルコールを用いて製造例 147a) と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.00 (s, 6H) 0.89 (s, 9H) 2.94 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H) 3.89 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H) 7.42 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.85 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 9.88 (s, 1H)

製造例 409b) エチル 3-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエート

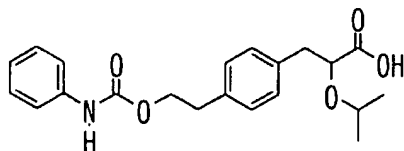


4-[2-(第三ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]ベンズアルデヒドおよび2-イソプロポキシホスホノ酢酸ジエチルを用いて製造例 147b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.96 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.23 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 2.84 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H) 2.92 (dd,  $J=8.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.98 (dd,  $J=5.2, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.51 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.84 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H) 4.04 (dd,  $J=5.2, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 4.12-4.20 (m, 2H) 7.14 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.20 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H)

製造例 409c) 2-イソプロポキシ-3-[4-[2-(フェニルカルバモイルオキシ)エチル]フェニル]プロパン酸

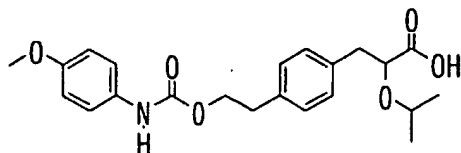


エチル 3-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよびフェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を

得た。

MS  $m/e$  (ESI) 372 ( $MH^+$ )

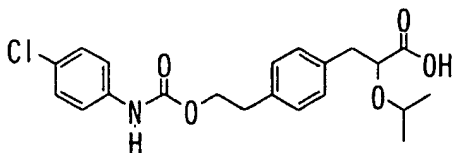
実施例 410. 2-イソプロポキシ-3-(4-[2-[(4-メトキシフェニル)カルバモイルオキシ]エチル]フェニル)プロパン酸



エチル 3-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび 4-メトキシフェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 402 ( $MH^+$ )

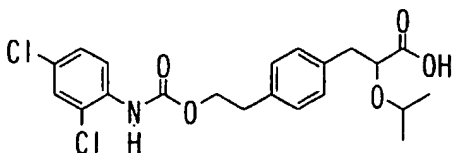
実施例 411. 3-(4-[2-[(4-クロロフェニル)カルバモイルオキシ]エチル]フェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸



エチル 3-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび 4-クロロフェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 406 ( $MH^+$ )

実施例 412. 3-(4-[2-[(2,4-ジクロロフェニル)カルバモイルオキシ]エチル]フェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸

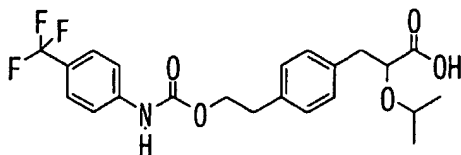


エチル 3-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび 2,4-ジクロロフェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。



MS  $m/e$  (ESI) 440 ( $MH^+$ )

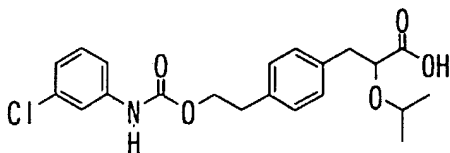
実施例 413. 2-イソプロポキシ-3-[4-(2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイルオキシ)エチル]フェニル]プロパン酸



エチル 3-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび  $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ-*p*-トリルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 440 ( $MH^+$ )

実施例 414. 3-[4-[2-[(3-クロロフェニル)カルバモイルオキシ]エチル]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸

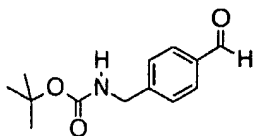


エチル 3-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび 3-クロロフェニルイソシアネートを用いて実施例 148 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 406 ( $MH^+$ )

実施例 415. 3-[4-[[[(4-クロロベンジル)オキシ]カルボニル]アミノ]メチル]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸

製造例 415a) 第三ブチル N-(4-ホルミルベンジル)カルバメート

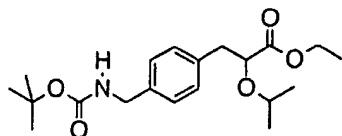


4-ブロモベンジルアミン塩酸塩を用いて製造例 138a) に引き続き、製造例 138b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$ : 1.47 (s, 9H) 4.40 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 4.95 (br, 1H) 7.45 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H)  
7.85 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 10.00 (s, 1H)

製造例 415b) エチル 3-(4-[[[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエート

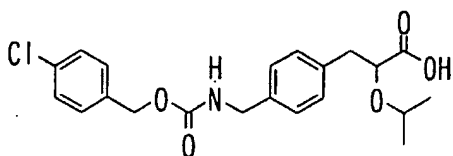


第三ブチル N-(4-ホルミルベンジル)カルバメートおよび2-イソプロポキシホスホノ酢酸ジエチルを用いて製造例 46a)に引き続き、製造例 46b)と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.95 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.24 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.46 (s, 9H) 2.92 (dd,  $J=8.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.99 (dd,  $J=4.8, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.50 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 4.03 (dd,  $J=4.8, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 4.15-4.20 (m, 2H) 4.28 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 4.80 (br, 1H) 7.17-7.18 (m, 4H)

実施例 415c) 3-[4-[[[(4-クロロベンジル)オキシ]カルボニル]アミノ]メチル]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸

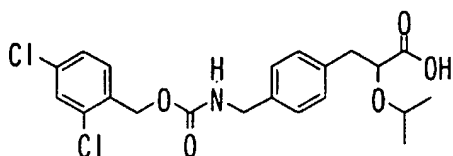


エチル 3-(4-[[[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエート 1.6g を 4N-塩化水素-ジオキサン溶液 10ml に溶解し、室温で1時間攪拌した後、溶媒を濃縮し、エチル 3-[4-(アンモニオメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエート クロリド 1.4g を得た。次いで得られたエチル 3-[4-(アンモニオメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエート クロリド 25mg を、あらかじめドライアイスを加えて、二酸化炭素で飽和させた、N,N-ジメチルホルムアミド 0.8ml に溶解し、炭酸セシウム 65mg、よう化テトラブチルアンモニウム 74mg を加え、室温にて 30 分攪拌した。4-クロロベンジルブロミド 41mg

を加え、室温にて終夜攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水で洗浄した。溶媒を濃縮し、残渣にエタノール 1.0ml、5N-水酸化ナトリウム 0.2ml を加え、室温にて 3 時間攪拌した。2N-塩酸にて中和し、酢酸エチルで抽出し、溶媒留去し、残渣を逆層系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 9.27 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 406 ( $MH^+$ )

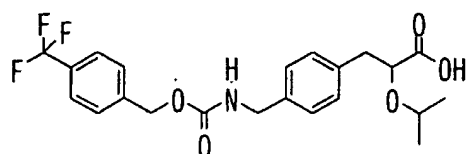
実施例 416. 3-[4-[[[(2,4-ジクロロベンジル) オキシ] カルボニル] アミノ] メチル] フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



エチル 3-[4-(アンモニオメチル) フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートクロリドおよび 2,4-ジクロロベンジルブロミドを用いて製造例 415c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 440 ( $MH^+$ )

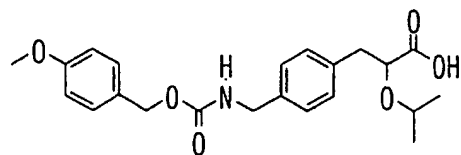
実施例 417. 2-イソプロポキシ-3-[4-[[[(4-トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ] カルボニル] アミノ] メチル] フェニル] プロパン酸



エチル 3-[4-(アンモニオメチル) フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートクロリドおよび 4-(トリフルオロメチル) ベンジルブロミドを用いて製造例 415c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 440 ( $MH^+$ )

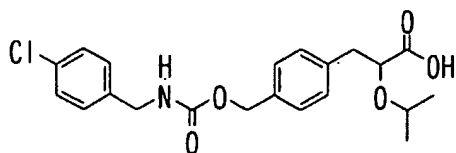
実施例 418. 2-イソプロポキシ-3-[4-[[[(4-メトキシベンジル) オキシ] カルボニル] アミノ] メチル] フェニル] プロパン酸



エチル 3-[4-(アンモニオメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートクロリドおよび4-メトキシベンジルクロリドを用いて製造例 415c)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 402 ( $MH^+$ )

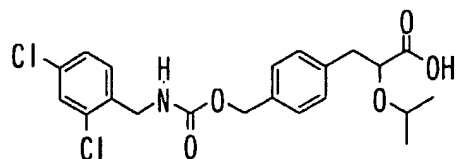
実施例 419. 3-[4-[(1[(4-クロロベンジル)カルバモイルオキシ]カルボニル]アミノ)メチル]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



エチル 3-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエート 0.60g をジメトキシエタン 5ml に溶解し、氷冷下三臭化リン 0.17ml を加えた。0度で1時間攪拌した後、エーテルで希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1) 溶出分画よりエチル 3-[4-(ブロモメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエート 0.51g を得た。次いで4-クロロベンジルアミン 11mg を、あらかじめドライアイスを加えて、二酸化炭素で飽和させた、N,N-ジメチルホルムアミド 0.5ml に溶解し、炭酸セシウム 33mg、よう化テトラブチルアンモニウム 37mg を加え、室温にて30分攪拌した。先に得られたエチル 3-[4-(ブロモメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエート 25mg を加え、室温にて4時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水で洗浄した。溶媒を濃縮し、残渣にエタノール 1.0ml、5N-水酸化ナトリウム 0.2ml を加え、室温にて3時間攪拌した。2N-塩酸にて中和し、酢酸エチルで抽出し、溶媒留去し、残渣を逆層系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 4.08mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 406 ( $MH^+$ )

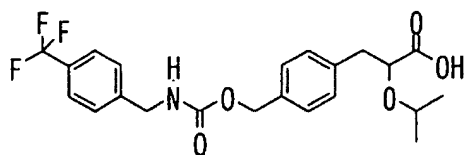
実施例 420. 3-[4-[(1[(2,4-ジクロロベンジル)カルバモイルオキシ]カルボニル]アミノ)メチル]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



エチル 3-[(4-ブロモメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび 2, 4-ジクロロベンジルアミンを用いて実施例 419 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$ (ESI) 440 ( $MH^+$ )

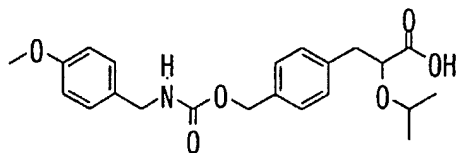
実施例 421. 2-イソプロポキシ-3-[4-[[[(4-トリフルオロメチル)ベンジル]カルバモイルオキシ]カルボニル]アミノ]メチル]フェニル]プロパン酸



エチル 3-[(4-ブロモメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび 4-トリフルオロメチル)ベンジルアミンを用いて実施例 419 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$ (ESI) 440 ( $MH^+$ )

実施例 422. 2-イソプロポキシ-3-[4-[[[(4-メトキシベンジル)カルバモイルオキシ]カルボニル]アミノ]メチル]フェニル]プロパン酸

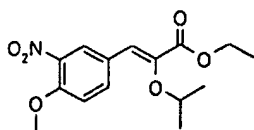


エチル 3-[(4-ブロモメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートおよび 4-メトキシベンジルアミンを用いて実施例 419 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$ (ESI) 402 ( $MH^+$ )

実施例 423.

a) エチル-2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)-2-プロパノエート

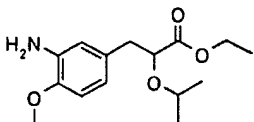


エチル 2-(ジエチルホスホリル)-2-イソプロピルアセテート 1.5g をテトラヒドロフラン 10ml に溶解し、氷冷下で 60%水素化ナトリウム 0.22g を加えた。反応液を氷冷下で 20 分間攪拌した後、4-メトキシ-3-ニトロベンズアルデヒド 0.88g を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応物に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (9:1) 溶出分画より標記化合物 0.85g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.17+1.37 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.27+1.31 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 6H) 3.94+3.98 (s, 3H)  
4.17+4.28 (q,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.10+6.88 (s, 1H) 7.00+7.06 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H)  
7.40+7.91 (dd,  $J=8.0, 2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.75+8.37 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H)

b) エチル-3-(3-アミノ-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパノエート

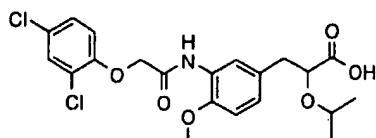


エチル-2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)-2-プロパノエート 0.85g をエタノール 15ml に溶解し、10%パラジウム炭素 0.3g を加え、水素雰囲気下で 4 時間攪拌した。触媒を濾過し溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (6:1) 溶出分画より標記化合物 0.72g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.00 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.24 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.83 (m, 2H)  
3.50 (dq,  $J=6.4, 6.4\text{Hz}$ , 1H) 3.81 (s, 3H) 4.00 (dd,  $J=8.4, 4.8\text{Hz}$ , 1H)  
4.17 (q,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.60 (dd,  $J=8.0, 2.0\text{Hz}$ , 1H) 6.67 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H)  
6.70 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H)

c) 3-[3-[2-(2,4-ジクロロフェノキシ)アセチルアミノ]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸

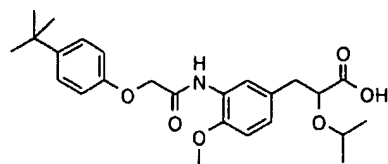


エチル-3-(3-アミノ-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパノエート 30mg と 2,4-ジクロロフェノキシ酢酸 20mg をテトラヒドロフラン 0.5ml に溶解し、カルボニルジイミダゾール 30mg とトリエチルアミン 0.05ml を加え、50℃で4時間攪拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を濃縮した後、残渣にエタノール 0.6ml に溶解し、5N 水酸化ナトリウム溶液 0.12ml を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を希塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した後、有機層を濃縮した。残渣を逆相系のカラムで溶出溶媒として水-アセトニトリル-トリフルオロ酢酸系を用いた HPLC にて精製し、標記化合物 3.4mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.02 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.11 (d, J=6.0Hz, 3H) 2.86 (dd, J=14.0, 6.0Hz, 1H) 3.05 (dd, J=14.0, 4.4Hz, 1H) 3.53 (dq, J=6.0, 6.0Hz, 1H) 3.81 (s, 3H) 4.09 (dd, J=7.6, 4.4Hz, 1H) 4.55 (s, 2H) 6.75 (d, J=8.0Hz, 1H) 6.81 (d, J=8.0Hz, 1H) 6.90 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H) 7.18 (m, 1H) 7.38 (d, J=2.0Hz, 2H) 8.24 (d, J=2.0Hz, 1H) 9.19 (s, 1H)

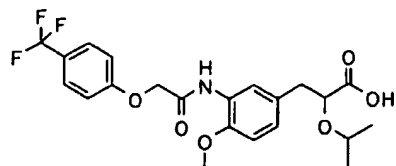
実施例 424. 3-[3-[2-(4-第三-ブチルフェノキシ)アセチルアミノ]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



4-第三-ブチルフェノキシ酢酸を用い、実施例 423c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 444 (MH<sup>+</sup>)

実施例 425. 2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-[2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)アセチルアミノ]フェニル]プロパン酸

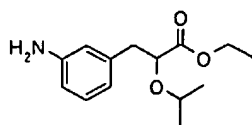


4-トリフルオロメチルフェノキシ酢酸を用い、実施例 423c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 478 ( $MNa^+$ )

実施例 426.

a) エチル-3-(3-アミノフェニル)-2-イソプロポキシプロパノエート

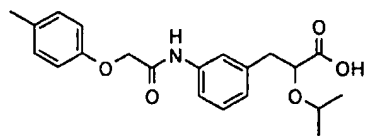


実施例 423a), b) と同様の方法により、標記化合物を得た。

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  : 0.97 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.15 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.24 (t,  $J=6.0$ Hz, 3H) 2.86 (m, 2H) 3.50 (dq,  $J=6.4, 6.4$ Hz, 1H) 4.03 (dd,  $J=8.4, 4.8$ Hz, 1H) 4.17 (q,  $J=6.0$ Hz, 2H) 6.55 (dd,  $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H) 6.59 (d,  $J=2.0$ Hz, 1H) 6.65 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H) 7.06 (t,  $J=8.0$ Hz, 1H)

b) 2-イソプロポキシ-3-[3-(2-*p*-トリルオキシアセチルアミノ)フェニル]プロパン酸

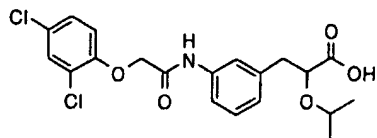


4-メチルフェノキシ酢酸を用い、実施例 423c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 372 ( $MH^+$ )



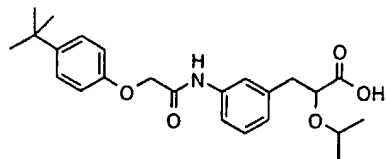
実施例 427. 3-[3-[2-(2,4-ジクロロフェノキシ)アセチルアミノ]フェニル]-2-イソ  
プロポキシプロパン酸



2,4-ジクロロフェノキシ酢酸を用い、実施例 423c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 426 ( $MH^+$ )

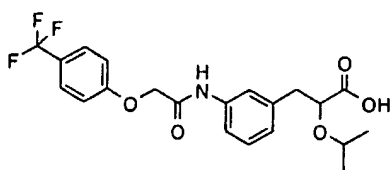
実施例 428. 3-[3-[2-(4-第三-ブチルフェノキシ)アセチルアミノ]フェニル]-2-イ  
ソプロポキシプロパン酸



4-第三-ブチルフェノキシ酢酸を用い、実施例 423c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 436 ( $MNa^+$ )

実施例 429. 2-イソプロポキシ-3-[3-[2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)アセチ  
ルアミノ]フェニル]プロパン酸

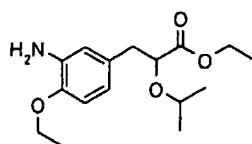


4-トリフルオロメチルフェノキシ酢酸を用い、実施例 423c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 448 ( $MNa^+$ )

実施例 430.

a) エチル-3-(3-アミノ-4-エトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパノエート

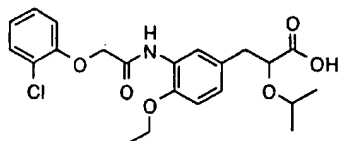


実施例 423a), b) と同様の方法により、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  : 0.98 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.14 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.24 (t, J=6.0Hz, 3H) 1.40 (t, J=6.0Hz, 3H) 2.83 (m, 2H) 3.50 (dq, J=6.4, 6.4Hz, 1H) 4.00 (m, 3H) 4.17 (q, J=6.0Hz, 2H) 6.55 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H) 6.62 (d, J=2.0Hz, 1H) 6.67 (d, J=8.0Hz, 1H)

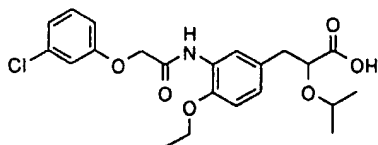
b) 3-[3-[2-(2-クロロフェノキシ)アセチルアミノ]-4-エトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



2-クロロフェノキシ酢酸を用い、実施例 423c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 436 ( $MH^+$ )

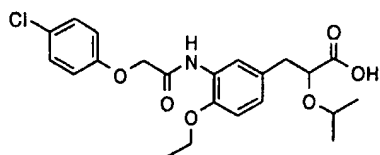
実施例 431. 3-[3-[2-(3-クロロフェノキシ)アセチルアミノ]-4-エトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



3-クロロフェノキシ酢酸を用い、実施例 423c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 436 ( $MH^+$ )

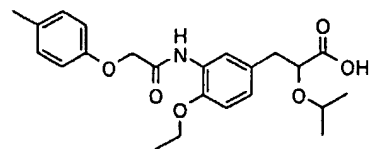
実施例 432. 3-[3-[2-(4-クロロフェノキシ)アセチルアミノ]-4-エトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸

ル|-2-イソプロポキシプロパン酸

4-クロロフェノキシ酢酸を用い、実施例 423c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 436 ( $MH^+$ )

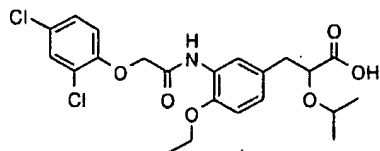
実施例 433. 3-[4-エトキシ-3-(2-p-トリルオキシアセチルアミノ)フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



4-メチルフェノキシ酢酸を用い、実施例 423c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 416 ( $MH^+$ )

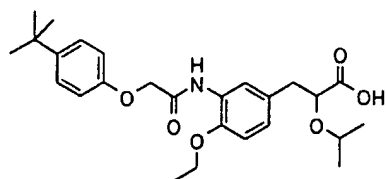
実施例 434. 3-[3-[2-(2,4-ジクロロフェノキシ)アセチルアミノ]-4-エトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



2,4-ジクロロフェノキシ酢酸を用い、実施例 423c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 470 ( $MH^+$ )

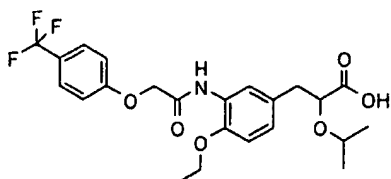
実施例 435. 3-[3-[2-(4-第三ブチルフェノキシ)アセチルアミノ]-4-エトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



4-第三ブチルフェノキシ酢酸を用い、実施例 423c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 458 ( $MH^+$ )

実施例 436. 3-[4-エトキシ-3-[2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)アセチルアミノ]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸

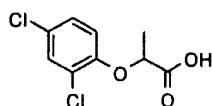


4-トリフルオロメチルフェノキシ酢酸を用い、実施例 423c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 492 ( $MNa^+$ )

実施例 437.

a) 2-(2,4-ジクロロフェノキシ)プロパン酸



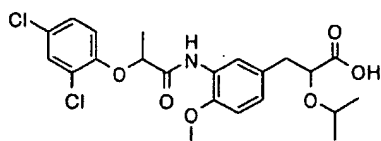
2,4-ジクロロフェール 1g を 15ml の N,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、氷冷下 60%水素化ナトリウム 0.27g を加え、室温で 30 分攪拌し、そこにエチル  $\alpha$ -ブromoプロピオネート 1.1ml を加え、更に室温で 1 時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧か溶媒を溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ノルマルヘキサン：酢酸エチル=50:1 で溶出した画分をエタノールに溶解した。溶液中に 5N 水酸化ナトリウム溶液 6.5ml を加え、1 時間還流した。

反応液を冷却し、水を加え、希塩酸で溶液を賛成にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を溜去し、標記化合物 1.5g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 1.70 (d, J=6.0Hz, 3H) 4.77 (q, J=6.0Hz, 1H) 6.83 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.17 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H) 7.41 (d, J=2.0Hz, 1H)

b) 3-[3-[2-(2,4-ジクロロフェノキシ)プロピオニルアミノ]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸

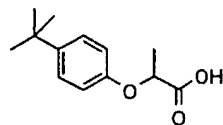


実施例 423c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 492 (MNa<sup>+</sup>)

実施例 438.

a) 2-(4-第三ブチルフェノキシ)プロピオン酸

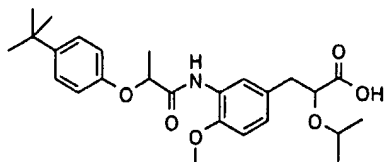


4-第三ブチルフェノールを用い、実施例 435a) と同様の方法により、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 1.19 (s, 9H) 1.64 (d, J=6.0Hz, 3H) 4.77 (q, J=6.0Hz, 1H) 6.83 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.30 (d, J=8.0Hz, 2H)

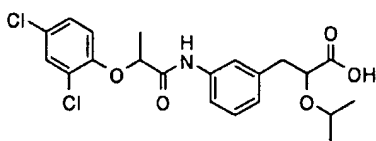
b) 3-[3-[2-(4-第三ブチルフェノキシ)プロピオニルアミノ]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



実施例 423c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 458 ( $MH^+$ )

実施例 439. 3-[3-[2-(2,4-ジクロロフェノキシ)プロピオニルアミノ]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



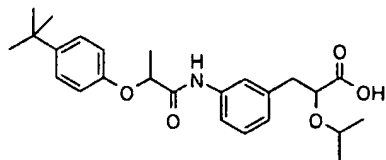
実施例 423c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$ : 0.97 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.09 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.64 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 2.88 (dd,  $J=14.0, 6.0$ Hz, 1H) 3.07 (dd,  $J=14.0, 4.4$ Hz, 1H) 3.49 (dq,  $J=6.0, 6.0$ Hz, 1H) 4.08 (dd,  $J=7.6, 4.4$ Hz, 1H) 4.74 (q,  $J=6.0$ Hz, 1H) 6.86 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H) 6.97 (d,  $J=8.0$ Hz, 2H) 7.16 (dd,  $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H) 7.20 (m, 1H) 7.38-7.43 (m, 2H) 8.48 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 462 ( $MNa^+$ )

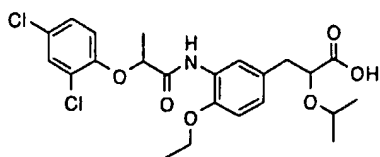
実施例 440. 3-[3-[2-(4-第三ブチルフェノキシ)プロピオニルアミノ]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



実施例 423c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 450 ( $MNa^+$ )

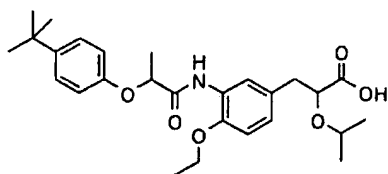
実施例 441. 3-[3-[2-(2,4-ジクロロフェノキシ)プロピオニルアミノ]-4-エトキシ

フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸

実施例 423c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

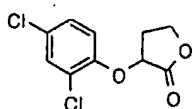
MS  $m/e$  (ESI) 506 ( $MNa^+$ )

実施例 442. 3-(3-((2-(4-第三ブチルフェノキシ)プロピオニルアミノ)-4-エトキシ  
フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



実施例 423c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 472 ( $MH^+$ )

実施例 443.a) 3-(2,4-ジクロロフェノキシ)-ジヒドロフラン-2-オン

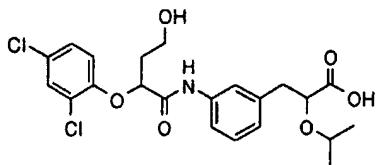
2,4-ジクロロフェノール 1g を 10ml の N,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、氷冷下 60%水素化ナトリウム 0.27g を加え、室温で 30 分攪拌し、そこにエチル  $\alpha$ -ブromo- $\beta$ -ブチロラクトン 0.7ml を加え、更に室温で 1 時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧か溶媒を溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し標記化合物 1g を得た。

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 2.61 (m, 1H) 2.72 (m, 1H) 4.34 (m, 1H) 4.56 (m, 1H) 4.86 (t, J=6.0Hz, 1H)

7. 20 (m, 2H) 7. 38 (m, 1H)

b) 3-[3-[2-(2,4-ジクロロフェノキシ)-4-ヒドロキシブチルアミノ]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



3-(2,4-ジクロロフェノキシ)-ジヒドロフラン-2-オン 20mg エチル-3-(3-アミノフェニル)-2-イソプロポキシプロパノエート 30mg をトルエン 1ml に溶解し、8時間加熱還流した。窒素を吹き付けて溶媒を除いた後、残渣をエタノール 0.6ml に溶解し、5N 水酸化ナトリウム 0.12ml を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水 2ml、5N 塩酸 0.14ml を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を集め、窒素を吹き付けて溶媒を除いた。残渣を逆相系のカラムで溶出溶媒として水-アセトニトリル-トリフルオロ酢酸系を用いた HPLC にて精製し、標記化合物 6.8mg を得た。

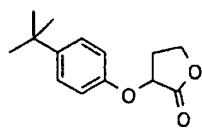
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.05 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.16 (d, J=6.0Hz, 3H) 2.30 (d, J=6.0Hz, 2H) 2.95 (m, 2H) 3.11 (dd, J=14.0, 4.4Hz, 1H) 3.58 (dq, J=6.0, 6.0Hz, 1H) 3.87-3.95 (m, 2H) 4.16 (dd, J=7.6, 4.4Hz, 1H) 4.93 (d, J=6.0Hz, 1H) 7.05 (m, 2H) 7.21-7.27 (m, 2H) 7.38 (m, 1H) 7.44 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H) 7.50 (d, J=2.0Hz, 2H) 8.61 (s, 1H)

MS *m/e* (ESI) 470 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 444.

a) 3-(4-第三ブチルフェノキシ)-ジヒドロフラン-2-オン



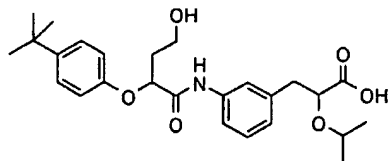
4-第三ブチルフェノールを用い、実施例 443a) と同様に処理し、標記化合物を得た。



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 2.46 (m, 1H) 2.70 (m, 1H) 4.36 (m, 1H) 4.51 (m, 1H) 4.92 (t, J=6.0Hz, 1H)  
6.96 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.32 (d, J=8.0Hz, 2H)

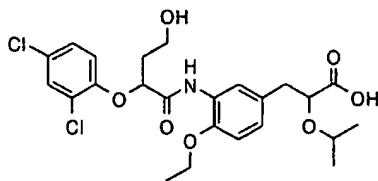
b) 3-[3-[2-(4-第三ブチルフェノキシ)-4-ヒドロキシブチリルアミノ]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



実施例 443b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 458 (MH<sup>+</sup>)

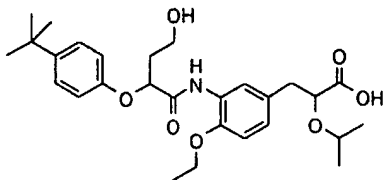
実施例 445. 3-[3-[2-(2,4-ジクロロフェノキシ)-4-ヒドロキシブチリルアミノ]-4-エトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



実施例 443 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 514 (MH<sup>+</sup>)

実施例 446. 3-[3-[2-(4-第三ブチルフェノキシ)-4-ヒドロキシブチリルアミノ]-4-エトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸

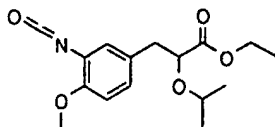


実施例 443 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 502 (MH<sup>+</sup>)

実施例 447.

a) エチル 3-(3-イソシアナート-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパノエート

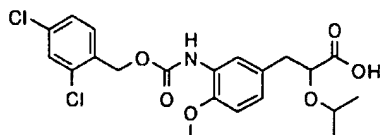


ジ-第三ブチルジカルボネート 0.13g をアセトニトリル 2.5ml に溶解し、4-ジメチルアミノピリジン 60mg、エチル-3-(3-アミノ-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパノエート 0.12g のアセトニトリル溶液を加え、室温で 10 分間攪拌した。反応液を氷冷し、40%の硫酸-アセトニトリル溶液 0.73ml を加え、室温で 2 分間攪拌し、ヘキサンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下溜去し、標記化合物 28mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  : 0.98 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.24 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.83 (m, 2H) 3.50 (dq,  $J=6.4, 6.4\text{Hz}$ , 1H) 3.89 (s, 3H) 3.97 (dd,  $J=8.4, 4.8\text{Hz}$ , 1H) 4.17 (q,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.77 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 6.89 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.02 (dd,  $J=8.0, 2.0\text{Hz}$ , 1H)

b) 3-(3-(2,4-ジクロロベンジルオキシカルボニルアミノ)-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸

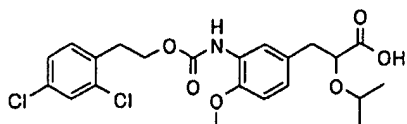


エチル 3-(3-イソシアナート-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパノエート 14mg をテトラヒドロフラン 1ml に溶解し、2,4-ジクロロベンジルアルコール 10mg、ピリジン 5 $\mu$ l を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液に窒素を吹き付けて溶媒を除き、残渣をエタノール 0.6ml に溶解し、5N 水酸化ナトリウム 0.12ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水 1ml、5N 塩酸 0.14ml を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を集め、窒素を吹き付けて溶媒を除いた。残渣を逆相系のカラムで溶出溶媒として水-アセトニトリル-トリフルオロ酢酸系を用いた HPLC に

て精製し、標記化合物 3.1mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 478 ( $MNa^+$ )

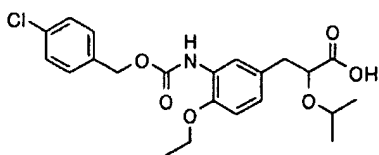
実施例 448. 3-[3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



2,4-ジクロロフェネチルアルコールを用い、実施例 449b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 492 ( $MNa^+$ )

実施例 449. 3-[3-(4-クロロベンジルオキシカルボニルアミノ)-4-エトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



ジ-第三ブチルジカルボネート 25mg をアセトニトリル 0.5ml に溶解し、4-ジメチルアミノピリジン 10mg、エチル-3-(3-アミノ-4-エトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパノエート 25mg のアセトニトリル溶液を加え、2 分間攪拌した。反応液に 4-クロロベンジルアルコール 20mg を加え、80℃ で 2 時間攪拌した。反応液に窒素を吹き付けて溶媒を除き、残渣をエタノール 0.6ml に溶解し、5N 水酸化ナトリウム 0.12ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水 1ml、5N 塩酸 0.14ml を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を集め、窒素を吹き付けて溶媒を除いた。残渣を逆相系のカラムで溶出溶媒として水-アセトニトリル-トリフルオロ酢酸系を用いた HPLC にて精製し、標記化合物 19mg を得た。

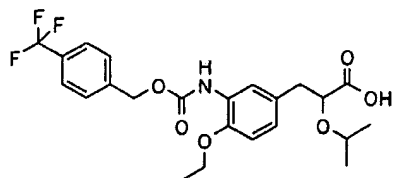
$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$  : 1.06 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.16 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.42 (t,  $J=6.0$ Hz, 3H) 2.89 (dd,  $J=14.0, 6.0$ Hz, 1H) 3.08 (dd,  $J=14.0, 4.4$ Hz, 1H) 3.56 (dq,  $J=6.0, 6.0$ Hz, 1H)

4. 11 (m, 3H) 5. 17 (s, 2H) 6. 75 (d, J=8. 0Hz, 1H) 6. 84 (dd, J=8. 0, 2. 0Hz, 1H)  
7. 25-7. 38 (m, 5H)

MS  $m/e$ (ESI) 436 (MH<sup>+</sup>)

実施例 450. 3-[4-エトキシ-3-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



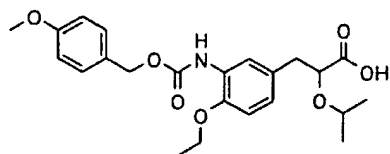
4-トリフルオロメチルベンジルアルコールを用い、実施例 449 と同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1. 06 (d, J=6. 0Hz, 3H) 1. 15 (d, J=6. 0Hz, 3H) 1. 43 (t, J=6. 0Hz, 3H) 2. 90 (dd, J=14. 0, 6. 0Hz, 1H) 3. 08 (dd, J=14. 0, 4. 4Hz, 1H) 3. 57 (dq, J=6. 0, 6. 0Hz, 1H) 4. 08 (q, J=6. 0Hz, 2H) 4. 14 (dd, J=7. 6, 4. 4Hz, 1H) 5. 26 (s, 2H) 6. 76 (d, J=8. 0Hz, 1H) 6. 85 (dd, J=8. 0, 2. 0Hz, 1H) 7. 31 (s, 1H) 7. 54 (d, J=8. 0Hz, 2H) 7. 64 (d, J=8. 0Hz, 2H) 8. 01 (s, 1H)

MS  $m/e$ (ESI) 470 (MH<sup>+</sup>)

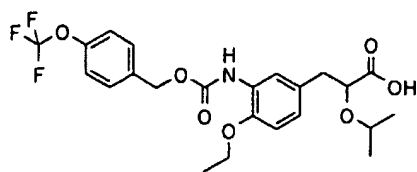
実施例 451. 3-[4-エトキシ-3-(4-メトキシベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



4-メトキシベンジルアルコールを用い、実施例 449 と同様に処理し、標記化合物を得た。

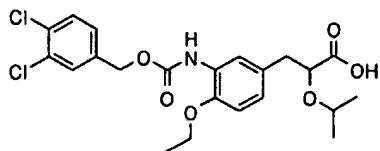
MS  $m/e$ (ESI) 454 (MNa<sup>+</sup>)

実施例 452. 3-[4-エトキシ-3-(4-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニル

アミノ)フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸

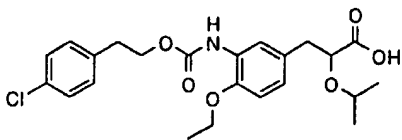
4-トリフルオロメトキシベンジルアルコールを用い、実施例 449 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 508 ( $MNa^+$ )

実施例 453. 3-[3-(3,4-ジクロロベンジルオキシカルボニルアミノ)-4-エトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸

3,4-ジクロロベンジルアルコールを用い、実施例 449 と同様に処理し、標記化合物を得た。

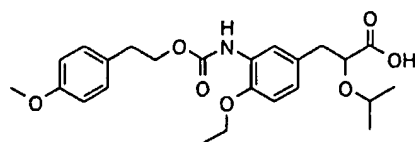
MS  $m/e$  (ESI) 492 ( $MNa^+$ )

実施例 454. 3-[3-[2-(4-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-4-エトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸

4-クロロフェネチルアルコールを用い、実施例 449 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 472 ( $MNa^+$ )

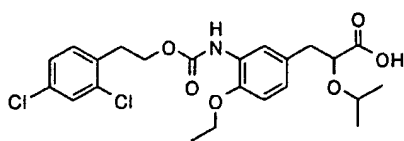
実施例 455. 3-[4-エトキシ-3-[2-(4-メトキシフェニル)エトキシカルボニルアミノ]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



4-メトキシフェネチルアルコールを用い、実施例 449 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 468 ( $MNa^+$ )

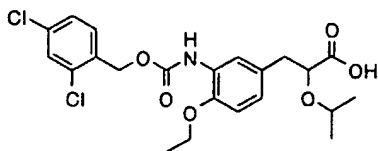
実施例 456. 3-[3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-4-エトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



2,4-ジクロロフェネチルアルコールを用い、実施例 449 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 484 ( $MH^+$ )

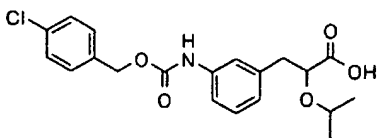
実施例 457. 3-[3-(2,4-ジクロロベンジルオキシカルボニルアミノ)-4-エトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



2,4-ジクロロベンジルアルコールを用い、実施例 449 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 470 ( $MH^+$ )

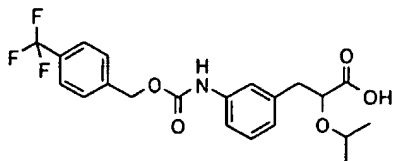
実施例 458. 3-[3-(4-クロロベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



4-クロロベンジルアルコールを用い、実施例 449 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 414 ( $MNa^+$ )

実施例 459. 2-イソプロポキシ-3-[3-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル]プロパン酸



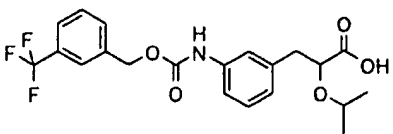
4-トリフルオロメチルベンジルアルコールを用い、実施例 449 と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$ : 1.03 (d,  $J=6.0$  Hz, 3H) 1.16 (d,  $J=6.0$  Hz, 3H) 2.93 (dd,  $J=14.0, 6.0$  Hz, 1H)  
3.12 (dd,  $J=14.0, 4.4$  Hz, 1H) 3.56 (dq,  $J=6.0, 6.0$  Hz, 1H) 4.15 (dd,  $J=7.6, 4.4$  Hz, 1H) 5.25 (s, 2H) 6.69 (s, 1H) 6.97 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H) 7.23 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H) 7.28 (m, 2H) 7.52 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H) 7.64 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 448 ( $MNa^+$ )

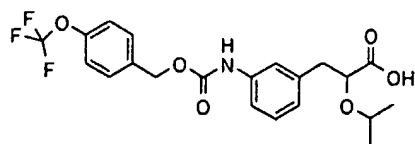
実施例 460. 2-イソプロポキシ-3-[3-(3-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル]プロパン酸



3-トリフルオロメチルベンジルアルコールを用い、実施例 449 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 448 ( $MNa^+$ )

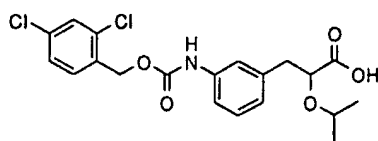
実施例 461. 2-イソプロポキシ-3-[3-(4-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル]プロパン酸



4-トリフルオロメトキシベンジルアルコールを用い、実施例 449 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 464 ( $MNa^+$ )

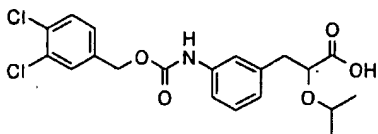
実施例 462. 3-[3-(2,4-ジクロロベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



2,4-ジクロロベンジルアルコールを用い、実施例 449 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 448 ( $MNa^+$ )

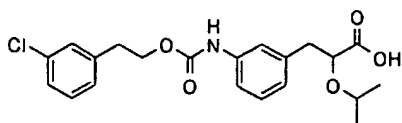
実施例 463. 3-[3-(3,4-ジクロロベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



3,4-ジクロロベンジルアルコールを用い、実施例 449 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 448 ( $MNa^+$ )

実施例 464. 3-[3-[2-(3-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



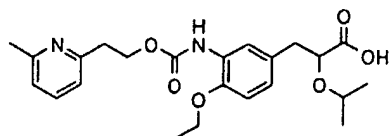
3-クロロフェネチルアルコールを用い、実施例 449 と同様に処理し、標記化合物



を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 428 ( $MNa^+$ )

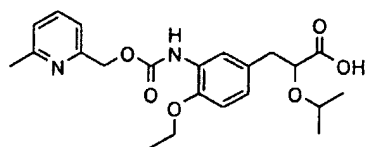
実施例 465. 3-[4-エトキシ-2-(6-メチルピリジン-2-イル)エトキシカルボニルアミノ]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



2-(6-メチルピリジン-2-イル)エタノールを用い、実施例 449 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 431 ( $MH^+$ )

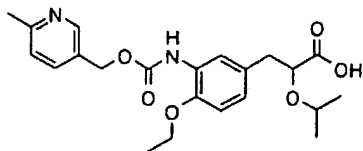
実施例 466. 3-[4-エトキシ-3-(6-メチルピリジン-2-イルメトキシカルボニルアミノ)フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



(6-メチルピリジン-2-イル)メタノールを用い、実施例 449 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 417 ( $MH^+$ )

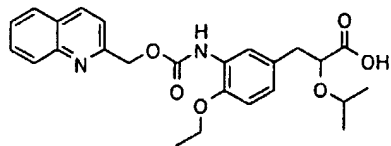
実施例 467. 3-[4-エトキシ-3-(6-メチルピリジン-3-イルメトキシカルボニルアミノ)フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



(6-メチルピリジン-3-イル)メタノールを用い、実施例 449 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 417 ( $MH^+$ )

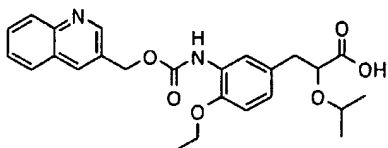
実施例 468. 3-[4-エトキシ-3-(キノリン-2-イルメトキシカルボニルアミノ)フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



キノリン-2-イルメタノールを用い、実施例 449 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$ (ESI) 453 ( $MH^+$ )

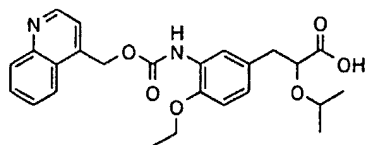
実施例 469. 3-[4-エトキシ-3-(キノリン-3-イルメトキシカルボニルアミノ)フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



キノリン-3-イルメタノールを用い、実施例 449 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$ (ESI) 453 ( $MH^+$ )

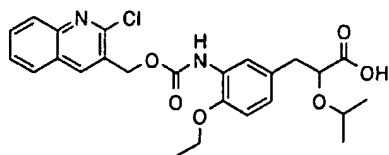
実施例 470. 3-[4-エトキシ-3-(キノリン-4-イルメトキシカルボニルアミノ)フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



キノリン-4-イルメタノールを用い、実施例 449 と同様に処理し、標記化合物を得た。

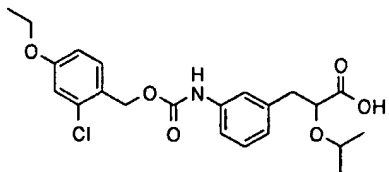
MS  $m/e$ (ESI) 453 ( $MH^+$ )

実施例 471. 3-[3-(2-クロロキノリン-3-イルメトキシカルボニルアミノ)-4-エトキ

シフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸

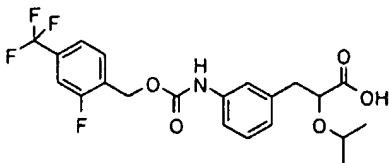
2-クロロキノリン-3-イルメタノールを用い、実施例 449 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 487 ( $MH^+$ )

実施例 472. 3-[3-(2-クロロ-4-エトキシベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸

2-クロロ-3-エトキシベンジルアルコールを用い、実施例 449 と同様に処理し、標記化合物を得た。

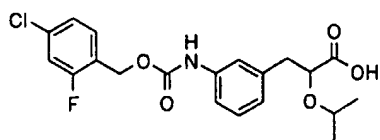
MS  $m/e$  (ESI) 472 ( $MNa^+$ )

実施例 473. 3-[3-(2-フルオロ-4-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸

2-フルオロ-4-トリフルオロメチルベンジルアルコールを用い、実施例 449 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 466 ( $MNa^+$ )

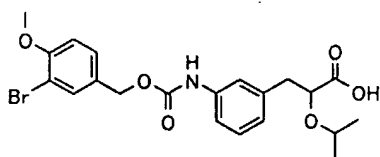
実施例 474. 3-[3-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



4-クロロ-2-フルオロベンジルアルコールを用い、実施例 449 と同様に処理し、  
標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 432 ( $MNa^+$ )

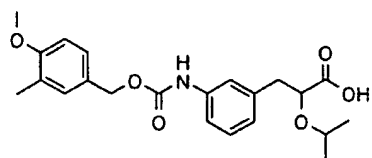
実施例 475. 3-[3-(3-(3-ブロモ-4-メトキシベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸



3-ブロモ-4-メトキシベンジルアルコールを用い、実施例 449 と同様に処理し、  
標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 488 ( $MNa^+$ )

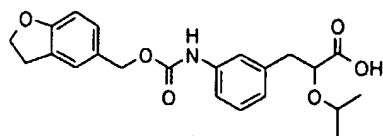
実施例 476. 2-イソプロポキシ-3-[3-(4-メトキシ-3-メチルベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル]プロパン酸



4-メトキシ-3-メチルベンジルアルコールを用い、実施例 449 と同様に処理し、  
標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 424 ( $MNa^+$ )

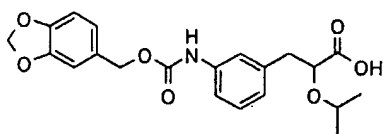
実施例 477. 3-[3-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イルメトキシカルボニルアミノ)フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル) メタノールを用い、実施例 449 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 422 ( $MNa^+$ )

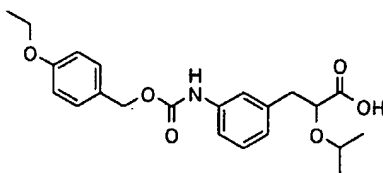
実施例 478. 3-[3-(ベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



ベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イルメタノールを用い、実施例 449 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 402 ( $MH^+$ )

実施例 479. 3-[3-(4-エトキシベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸

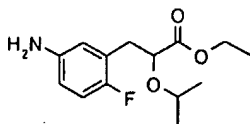


4-エトキシベンジルアルコールを用い、実施例 449 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 424 ( $MNa^+$ )

実施例 480.

a) エチル 3-(5-アミノ-2-フルオロフェニル)-2-イソプロポキシプロパノエート

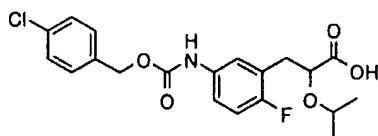


実施例 423a), b) と同様の方法により、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 0.98 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.14 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.24 (t, J=6.0Hz, 3H)  
2.83 (m, 1H) 3.05 (m, 1H) 3.55 (dq, J=6.0Hz, 1H) 4.08 (dd, J=8.4, 4.8Hz, 1H)  
4.17 (q, J=6.0Hz, 2H) 6.49 (m, 1H) 6.53 (d, J=8.0Hz, 1H) 6.80 (d, J=8.0Hz, 1H)

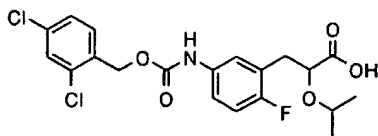
b) 3-[5-(4-クロロベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-フルオロフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



4-クロロベンジルアルコールを用い、実施例 449 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 432 (MNa<sup>+</sup>)

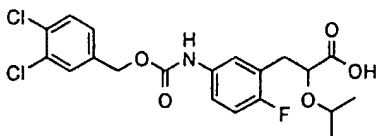
実施例 481. 3-[5-(2,4-ジクロロベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-フルオロフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



2,4-ジクロロベンジルアルコールを用い、実施例 449 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 466 (MNa<sup>+</sup>)

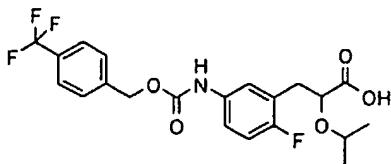
実施例 482. 3-[5-(3,4-ジクロロベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-フルオロフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



3,4-ジクロロベンジルアルコールを用い、実施例 449 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 466 ( $MNa^+$ )

実施例 483. 3-[2-フルオロ-5-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



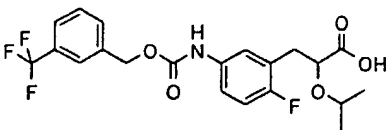
4-トリフルオロメチルベンジルアルコールを用い、実施例 449 と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$  : 1.01 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.16 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 2.97 (dd,  $J=14.0, 6.0$ Hz, 1H)  
3.20 (dd,  $J=14.0, 4.4$ Hz, 1H) 3.60 (dq,  $J=6.0, 6.0$ Hz, 1H) 4.20 (dd,  $J=7.6, 4.4$ Hz, 1H) 5.24 (s, 2H) 6.70 (bs, 1H) 6.99 (t,  $J=9.2$ Hz, 1H) 7.23 (m, 2H)  
7.28 (m, 1H) 7.50 (d,  $J=8.0$ Hz, 2H) 7.64 (d,  $J=8.0$ Hz, 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 466 ( $MNa^+$ )

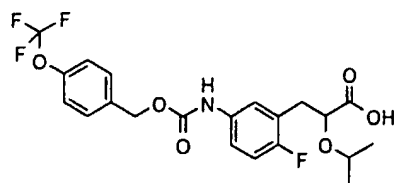
実施例 484. 3-[2-フルオロ-5-(3-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



3-トリフルオロメチルベンジルアルコールを用い、実施例 449 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 466 ( $MNa^+$ )

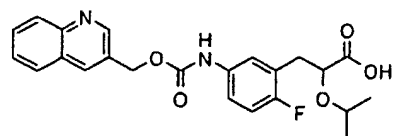
実施例 485. 3-[2-フルオロ-5-(4-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



4-トリフルオロメトキシベンジルアルコールを用い、実施例 449 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 483 ( $MNa^+$ )

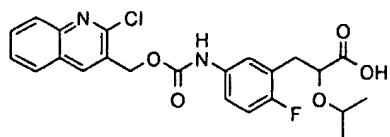
実施例 486. 3-[2-フルオロ-5-(キノリン-3-イルメトキシカルボニルアミノ)フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



キノリン-3-イルメタノールを用い、実施例 449 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 427 ( $MH^+$ )

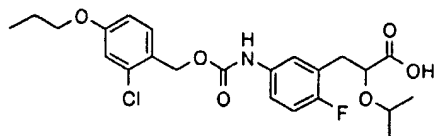
実施例 487. 3-[5-(2-クロロキノリン-3-イルメトキシカルボニルアミノ)-2-フルオロフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



2-クロロキノリン-3-イルメタノールを用い、実施例 449 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 461 ( $MH^+$ )

実施例 488. 3-[5-(2-クロロ-4-プロポキシベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-フルオロフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸

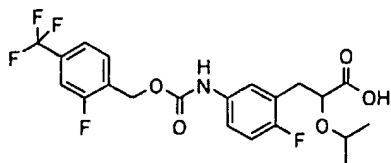




2-クロロ-4-プロポキシベンジルアルコールを用い、実施例 449 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 490 ( $MNa^+$ )

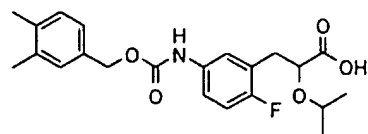
実施例 489. 3-[2-フルオロ-5-(2-フルオロ 4-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



2-フルオロ-4-トリフルオロメチルベンジルアルコールを用い、実施例 449 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 484 ( $MNa^+$ )

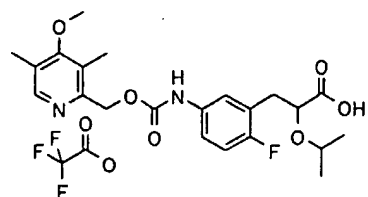
実施例 490. 3-[5-(3,4-ジメチルベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-フルオロフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



3,4-ジメチルベンジルアルコールを用い、実施例 449 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 426 ( $MNa^+$ )

実施例 491. 3-[2-フルオロ-5-(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イルメトキシカルボニルアミノ)フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸 トリフルオロアセテート

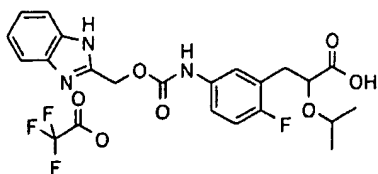


(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メタノールを用い、実施例 449 と同

様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 435 ( $MH^+$ )

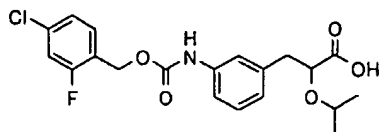
実施例 492. 3-[5-(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシカルボニルアミノ)-2-フルオロフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸 トリフルオロアセテート



1H-ベンズイミダゾール-2-イルメタノールを用い、実施例 449 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 416 ( $MH^+$ )

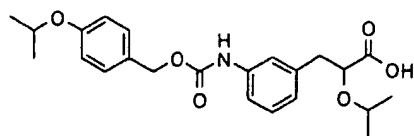
実施例 493. 3-[3-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



トリホスゲン 25mg をジクロロメタン 0.5ml に溶解し、ピリジン 5 $\mu$ l を加え、氷冷下エチル-3-(3-アミノフェニル)-2-イソプロポキシプロパノエート 20mg のジクロロメタン溶液、トリエチルアミン 50 $\mu$ l を加えた。綿栓ろ過により不溶物を除いた後、2-フルオロ-4-クロロベンジルアルコール 15mg を加えた。反応液に窒素を吹き付けて溶媒を除き、残渣をエタノール 0.6ml に溶解し、5N 水酸化ナトリウム 0.12ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水 1ml、5N 塩酸 0.14ml を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を集め、窒素を吹き付けて溶媒を除いた。残渣を逆相系のカラムで溶出溶媒として水-アセトニトリル-トリフルオロ酢酸系を用いた HPLC にて精製し、標記化合物 1.4mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 438 ( $MNa^+$ )

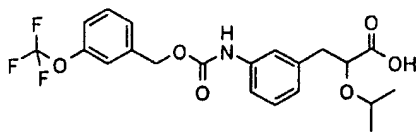
実施例 494. 2-イソプロポキシ-3-[3-(4-イソプロポキシベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル]プロパン酸



4-イソプロポキシベンジルアルコールを用い、実施例 493 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 464 ( $MNa^+$ )

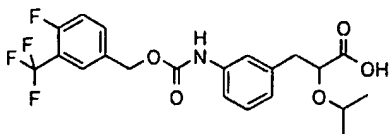
実施例 495. 2-イソプロポキシ-3-[3-(3-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル]プロパン酸



3-トリフルオロメトキシベンジルアルコールを用い、実施例 493 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 463 ( $MNa^+$ )

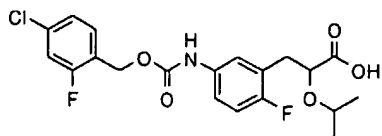
実施例 496. 3-[3-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



4-フルオロ-3-トリフルオロメチルベンジルアルコールを用い、実施例 493 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 466 ( $MNa^+$ )

実施例 497. 3-[5-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-フルオロフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸

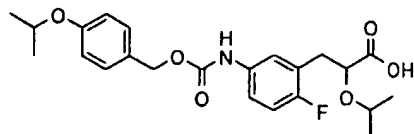


4-クロロ-2-フルオロベンジルアルコールを用い、実施例 493 と同様に処理し、

標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 450 ( $MNa^+$ )

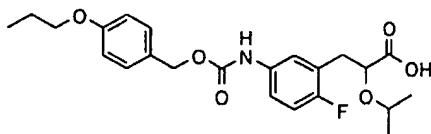
実施例 498. 3-[2-フルオロ-5-(4-イソプロポキシベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル]-2-イソプロポキシ-プロパン酸



4-イソプロポキシベンジルアルコールを用い、実施例 493 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 456 ( $MNa^+$ )

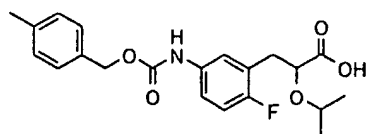
実施例 499. 3-[2-フルオロ-5-(4-プロポキシベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル]-2-イソプロポキシ-プロパン酸



4-プロポキシベンジルアルコールを用い、実施例 493 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 456 ( $MNa^+$ )

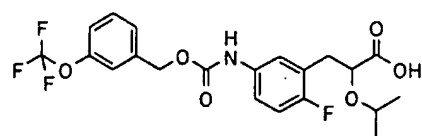
実施例 500. 3-[2-フルオロ-5-(4-メチルベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル]-2-イソプロポキシ-プロパン酸



4-メチルベンジルアルコールを用い、実施例 493 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 412 ( $MNa^+$ )

実施例 501. 3-[2-フルオロ-5-(3-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル]-2-イソプロポキシ-プロパン酸

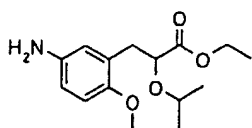


3-トリフルオロメトキシベンジルアルコールを用い、実施例 493 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 482 ( $MNa^+$ )

### 实施例 502.

a) エチル 3-(5-アミノ-2-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロポネート

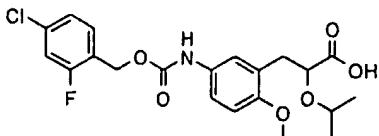


実施例 423a), b) と同様の方法により、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 0.98 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.14 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.20 (t, J=6.0Hz, 3H) 2.84 (dd, J=14.0, 6.0Hz, 1H) 3.00 (dd, J=14.0, 4.4Hz, 1H) 3.52 (dq, J=6.0, 6.0Hz, 1H) 3.76 (s, 3H) 4.15 (m, 3H) 6.54 (m, 2H) 6.67 (d, J=8.0Hz, 1H)

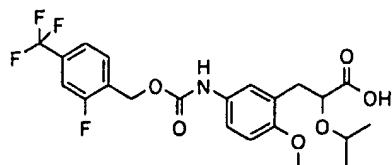
b) 3-[5-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-メトキシフ  
エニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



4-クロロ-2-フルオロベンジルアルコールを用い、実施例 493 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 440 ( $MH^+$ )

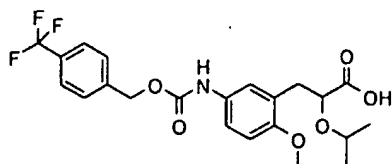
実施例 503. 3-[5-(2-フルオロ-4-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニルア  
ミノ)-2-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



2-フルオロ-4-トリフルオロメチルベンジルアルコールを用い、実施例 493 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 496 ( $MNa^+$ )

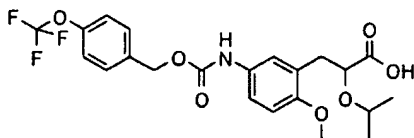
実施例 504. 2-イソプロポキシ-3-[2-メトキシ-5-(4-トリフルオロメチルベンジロキシカルボニルアミノ)フェニル]プロパン酸



4-トリフルオロメチルベンジルアルコールを用い、実施例 493 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 478 ( $MNa^+$ )

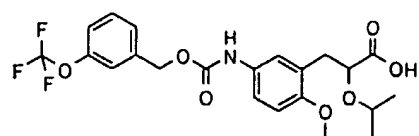
実施例 505. 2-イソプロポキシ-3-[2-メトキシ-5-(4-トリフルオロメトキシベンジロキシカルボニルアミノ)フェニル]プロパン酸



4-トリフルオロメトキシベンジルアルコールを用い、実施例 493 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 494 ( $MNa^+$ )

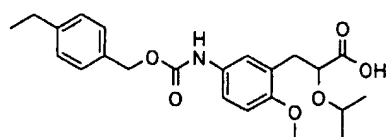
実施例 506. 2-イソプロポキシ-3-[2-メトキシ-5-(3-トリフルオロメトキシベンジロキシカルボニルアミノ)フェニル]プロパン酸



3-トリフルオロメトキシベンジルアルコールを用い、実施例 493 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 472 ( $MH^+$ )

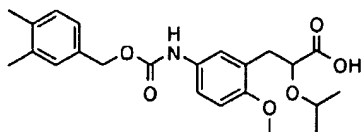
実施例 507. 3-[5-(4-エチルベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



4-エチルベンジルアルコールを用い、実施例 493 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 438 ( $MNa^+$ )

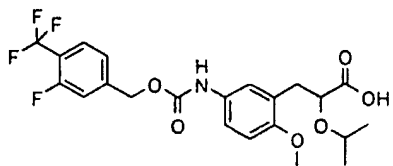
実施例 508. 3-[5-(3,5-ジメチルベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-メトキシフ  
ェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



3, 4-ジメチルベンジルアルコールを用い、実施例 493 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 438 ( $MNa^+$ )

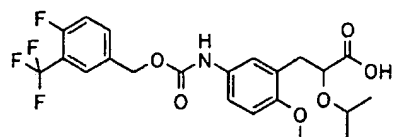
実施例 509. 3-[5-(3-フルオロ-4-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニルア  
ミノ)-2-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



3-フルオロ-4-トリフルオロメチルベンジルアルコールを用い、実施例 493 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 474 ( $MH^+$ )

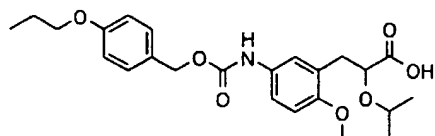
実施例 510. 3-[5-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



4-フルオロ-3-トリフルオロメチルベンジルアルコールを用い、実施例 493 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 474 ( $MH^+$ )

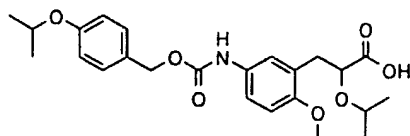
実施例 511. 2-イソプロポキシ-3-[2-メトキシ-5-(4-プロポキシベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル]プロパン酸



4-プロポキシベンジルアルコールを用い、実施例 493 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 468 ( $MNa^+$ )

実施例 512. 2-イソプロポキシ-3-[5-(4-プロポキシベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-メトキシフェニル]プロパン酸

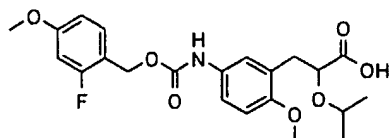


4-イソプロポキシベンジルアルコールを用い、実施例 493 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 468 ( $MNa^+$ )

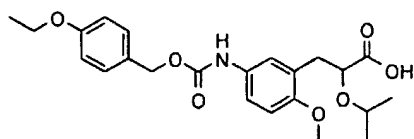
実施例 513. 3-[5-(2-フルオロ-4-メトキシベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-



メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸

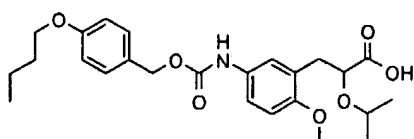
2-フルオロ-4-メトキシベンジルアルコールを用い、実施例 493 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 458 ( $MNa^+$ )

実施例 514. 3-[5-(4-エトキシベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸

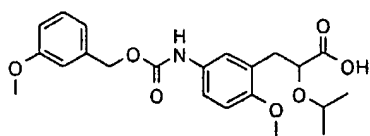
4-エトキシベンジルアルコールを用い、実施例 493 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 454 ( $MNa^+$ )

実施例 515. 3-[5-(4-ブトキシベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸

4-ブトキシベンジルアルコールを用い、実施例 493 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 482 ( $MNa^+$ )

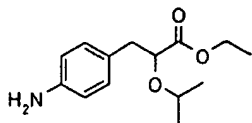
実施例 516. 2-イソプロポキシ-3-[2-メトキシ-5-(3-メトキシベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル]プロパン酸

3-メトキシベンジルアルコールを用い、実施例 493 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 440 ( $MNa^+$ )

#### 実施例 517.

##### a) エチル 3-(4-アミノフェニル)-2-イソプロポキシプロピオネート

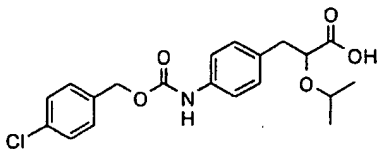


実施例 423a), b) と同様の方法により、標記化合物を得た。

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 0.98 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.14 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.22 (t,  $J=6.0$ Hz, 3H) 2.84 (m, 2H) 3.48 (dq,  $J=6.0, 6.0$ Hz, 1H) 3.98 (dd,  $J=7.6, 4.4$ Hz, 1H) 4.15 (q,  $J=6.0$ Hz, 2H) 6.60 (d,  $J=8.0$ Hz, 2H) 7.02 (d,  $J=8.0$ Hz, 2H)

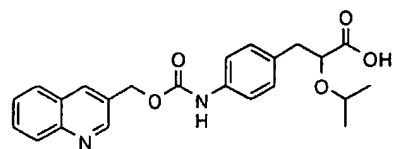
##### b) 3-[4-(4-クロロベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



4-クロロベンジルアルコールを用い、実施例 493 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 414 ( $MNa^+$ )

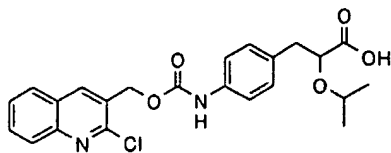
##### 実施例 518. 2-イソプロポキシ-3-[4-(キノリン-3-イルメトキシカルボニルアミノ)フェニル]プロパン酸



キノリン-3-イルメタノールを用い、実施例 493 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 409 ( $MH^+$ )

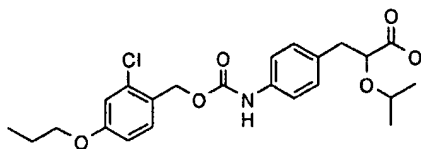
実施例 519. 3-[4-(2-クロロキノリン-3-イルメトキシカルボニルアミノ)フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



2-クロロキノリン-3-イルメタノールを用い、実施例 493 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 443 ( $MH^+$ )

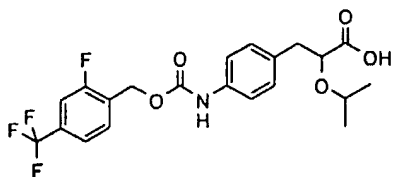
実施例 520. 3-[4-(2-クロロ-4-プロポキシベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



2-クロロ-4-プロポキシベンジルアルコールを用い、実施例 493 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 472 ( $MNa^+$ )

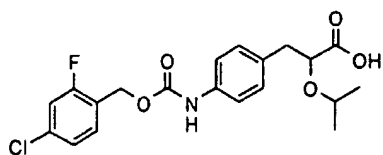
実施例 521. 3-[4-(2-フルオロ-4-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



2-フルオロ-4-トリフルオロメチルベンジルアルコールを用い、実施例 493 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 466 ( $MNa^+$ )

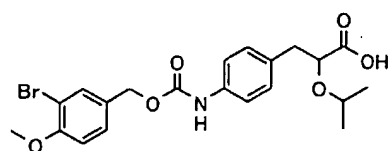
実施例 522. 3-[4-(2-クロロ-4-フルオロベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



4-クロロ-2-メトキシベンジルアルコールを用い、実施例 493 と同様に処理し、  
標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 432 ( $MNa^+$ )

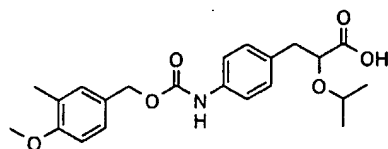
実施例 523. 3-[4-(3-ブロモ-4-メトキシベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



3-ブロモ-4-メトキシベンジルアルコールを用い、実施例 493 と同様に処理し、  
標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 488 ( $MNa^+$ )

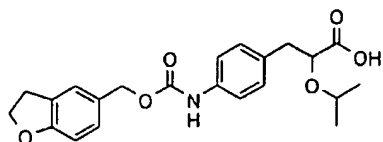
実施例 524. 2-イソプロポキシ-3-[4-(4-メトキシ-3-メチルベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル]プロパン酸



4-メトキシ-3-メチルベンジルアルコールを用い、実施例 493 と同様に処理し、  
標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 424 ( $MNa^+$ )

実施例 525. 3-[4-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イルメトキシカルボニルアミノ)フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸

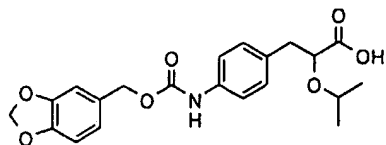


(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)メタノールを用い、実施例 493 と同様に処

理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 422 ( $MNa^+$ )

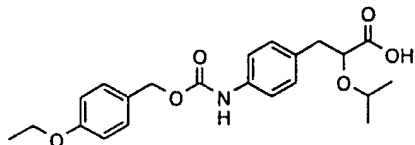
実施例 526. 3-[4-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメタノールを用い、実施例 493 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 424 ( $MNa^+$ )

実施例 527. 3-[4-(4-エトキシベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸

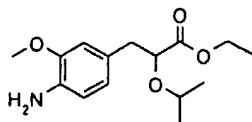


4-エトキシベンジルアルコールを用い、実施例 493 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 424 ( $MNa^+$ )

実施例 528.

a. エチル 3-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオネート  
ト



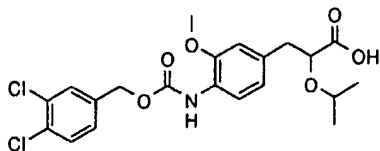
実施例 423a), b) と同様の方法により、標記化合物を得た

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$ : 0.98 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.14 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.25 (t,  $J=6.0$ Hz, 3H) 2.86 (m, 2H) 3.48 (dq,  $J=6.0, 6.0$ Hz, 1H) 3.82 (s, 3H) 3.98 (dd,  $J=7.6, 4.4$ Hz, 1H)

4. 16 (q, J=6.0Hz, 2H) 6. 65 (m, 2H) 6. 71 (bs, 1H)

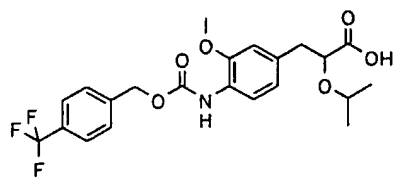
b) 3-[4-(3,4-ジクロロベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



3,4-ジクロロベンジルアルコールを用い、実施例 493 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 456 ( $MH^+$ )

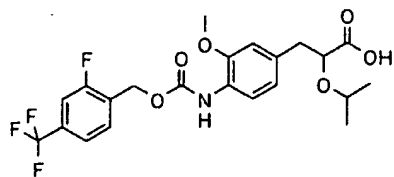
実施例 529. 2-イソプロポキシ-3-[3-メトキシ-4-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル]プロパン酸



4-トリフルオロメチルベンジルアルコールを用い、実施例 493 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 456 ( $MH^+$ )

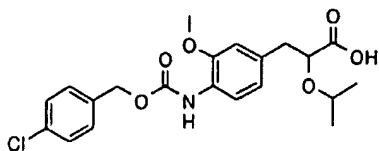
実施例 530. 3-[4-(2-フルオロ-4-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



2-フルオロ-4-トリフルオロメチルベンジルアルコールを用い、実施例 493 と同様に処理し、標記化合物を得た。

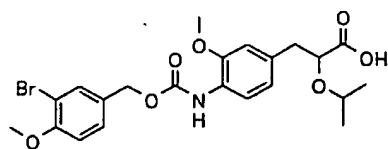
MS  $m/e$  (ESI) 496 ( $MNa^+$ )

実施例 531. 3-[4-(4-クロロベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸

ル]-2-イソプロポキシプロパン酸

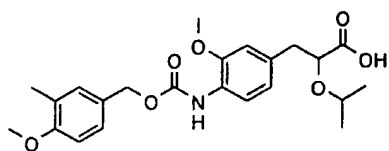
4-クロロベンジルアルコールを用い、実施例 493 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 462 ( $MNa^+$ )

実施例 532. 3-[4-(3-ブromo-4-メトキシベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸

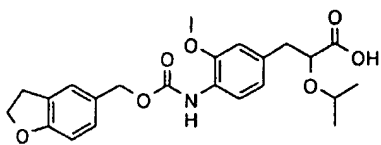
3-ブromo-4-メトキシベンジルアルコールを用い、実施例 493 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 518 ( $MNa^+$ )

実施例 533. 2-イソプロポキシ-3-[3-メトキシ-4-(4-メトキシ-3-メチルベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル]プロパン酸

4-メトキシ-3-メチルベンジルアルコールを用い、実施例 493 と同様に処理し、標記化合物を得た。

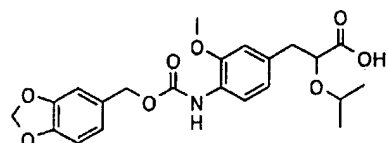
MS  $m/e$  (ESI) 545 ( $MNa^+$ )

実施例 534. 3-[4-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸

(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル) メタノールを用い、実施例 493 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 5 452 ( $MNa^+$ )

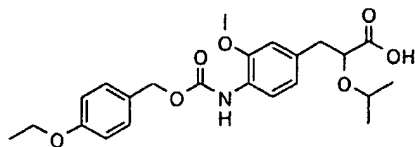
実施例 535. 3-[4-(ベンゾ[1, 3]-ジオキソール-5-イル)メトキシカルボニルアミノ]-3-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



ベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イルメタノールを用い、実施例 493 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 5 454 ( $MNa^+$ )

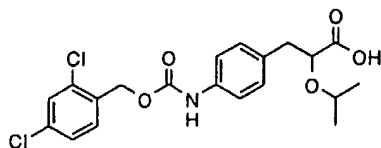
実施例 536. 3-[4-(4-エトキシベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



4-エトキシベンジルアルコールを用い、実施例 493 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 5 454 ( $MNa^+$ )

実施例 537. 3-[4-(2, 4-ジクロロベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸

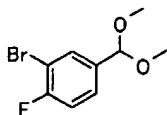


2, 4-ジクロロベンジルアルコールを用い、実施例 493 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 5 426 ( $MH^+$ )

実施例 538.

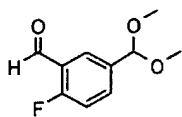


a) 2-ブロモ-4-ジメトキシメチル-1-フルオロベンゼン

3-ブロモ-4-フルオロベンズアルデヒド 5g をメタノール 40ml に溶解し、オルトギ酸トリメチル 7.8g と p-トルエンスルホン酸 0.42g を加え、室温で4時間攪拌した。反応液に水、炭酸水素ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮し、標記化合物 6.2g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 3.20 (s, 3H) 3.31 (s, 3H) 5.48 (s, 1H) 7.40 (m, 2H) 7.65 (m, 1H)

b) 5-ジメトキシメチル-2-フルオロベンズアルデヒド

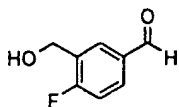
2-ブロモ-4-ジメトキシメチル-1-フルオロベンゼン 6.2g をテトラヒドロフラン 65ml に溶解し、窒素気流下-60℃に冷却した。1.6M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 18ml を滴下し、-60℃で1時間攪拌した。反応液に N-ホルミルモルホリン 3.3ml を加え、反応温度を室温に戻した。1時間攪拌した後反応液を氷冷し、水、塩化アンモニウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、(8%酢酸エチル - ヘキサン) 標記化合物 2.8g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 3.24 (s, 3H) 3.32 (s, 3H) 5.45 (s, 1H) 7.41 (t, J=10.0Hz, 1H) 7.71 (t, J=8.0Hz, 1H)

7.82 (d, J=8.0Hz, 1H) 10.20 (s, 1H)

c) 4-フルオロ-3-ヒドロキシメチルベンズアルデヒド

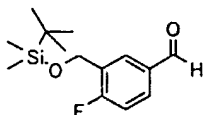


5-ジメトキシメチル-2-フルオロベンズアルデヒド 2.8g をジエチルエーテル 40ml に溶解し、氷冷下水素化リチウムアルミニウム 0.38g を加えた。室温で 5 分間攪拌した後、反応液を表冷し、ジエチルエーテル - 水を加えた。不溶物がフラスコの壁に付着したところで反応液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧で濃縮した。残渣をジクロロメタン 25ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 8ml を加えた。室温で 2.5 時間攪拌した後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、(30%酢酸エチル - ヘキサン) 標記化合物 1.6g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  : 4.85 (s, 2H) 7.20 (t,  $J=10.0\text{Hz}$ , 1H) 7.85 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 8.04 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 9.98 (s, 1H)

d) 3-(第三ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-4-フルオロベンズアルデヒド

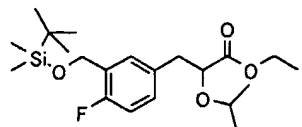


4-フルオロ-3-ヒドロキシメチルベンズアルデヒド 1.6g をジクロロメタン 20ml に溶解し、氷冷下イミダゾール 1.4g、第三-ブチルジメチルクロロシラン 1.75g を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、(18%酢酸エチル - ヘキサン) 標記化合物 2.6g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  : 0.00 (s, 6H) 0.82 (s, 9H) 4.70 (s, 2H) 7.01 (t,  $J=10.0\text{Hz}$ , 1H) 7.64 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.92 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 9.82 (s, 1H)

e) エチル 3-[3-(第三ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-4-フルオロフェニル]-2-イソプロポキシプロピオネート



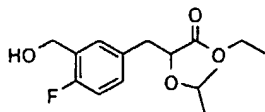
エチル 2-(ジエチルホスホリル)-2-イソプロピルアセテート 1.36g をテトラヒドロフラン 15ml に溶解し、氷冷下、60%水素化ナトリウム 0.19g を加え、氷冷下で 20 分間攪拌した。

反応液に 3-(第三ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-4-フルオロベンズアルデヒド 1g をテトラヒドロフラン 5ml に溶解したものを加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、14%酢酸エチル - ヘキサンで溶出されてくるものを濃縮した。残渣をエタノール 10ml と酢酸エチル 10ml に溶解し、10%パラジウム - 硫酸バリウム 0.4g を加え、水素置換し、室温で 5 時間攪拌した。その後窒素置換し、触媒をろ過し、溶媒を減圧下溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、(20%酢酸エチル - ヘキサン) 標記化合物 1.2g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 0.00 (s, 6H) 0.82 (m, 12H) 1.04 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.13 (t, J=6.0Hz, 1H)  
2.84 (m, 2H) 3.49 (dq, J=6.0, 6.0Hz, 1H) 3.91 (dd, J=7.6, 4.4Hz, 1H) 4.06 (q, J=6.0Hz, 2H) 4.65 (s, 2H) 6.80 (t, J=10.0Hz, 1H) 6.98 (m, 1H) 7.28 (d, J=8.0Hz, 1H)

f) エチル 3-(4-フルオロ-3-ヒドロキシメチルフェニル)-2-イソプロポキシプロピオネート



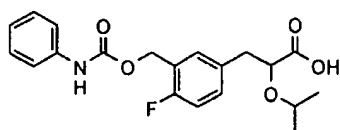
エチル 3-[3-(第三ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-4-フルオロフェニル]-2-イソプロポキシプロピオネート

ル]-2-イソプロポキシプロピオネート 1.2g をテトラヒドロフラン 15ml に溶解し、1.0M テトラブチルアンモニウムフルオリド テトラヒドロフラン溶液 3.3ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、(30%酢酸エチル - ヘキサン) 標記化合物 1.0g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.95 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 12H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.25 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 2.94 (m, 2H) 3.49 (dq,  $J=6.0, 6.0\text{Hz}$ , 1H) 4.02 (dd,  $J=7.6, 4.4\text{Hz}$ , 1H) 4.15 (q,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 4.72 (s, 2H) 6.95 (t,  $J=10.0\text{Hz}$ , 1H) 7.06 (m, 1H) 7.28 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H)

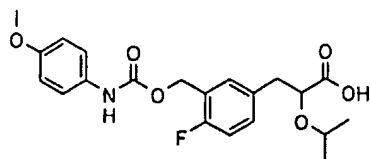
g) 3-(4-フルオロ-3-フェニルカルバモイルオキシメチルフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸



エチル 3-(4-フルオロ-3-ヒドロキシメチルフェニル)-2-イソプロポキシプロピオネート 20mg とフェニルイソシアネート 15mg をテトラヒドロフラン 0.6ml に溶解し、ピリジン 5 $\mu$ l を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液に窒素を吹き付けて溶媒を除き、残渣をエタノール 0.6ml に溶解し、5N 水酸化ナトリウム 0.12ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水 1ml、5N 塩酸 0.14ml を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を集め、窒素を吹き付けて溶媒を除いた。残渣を逆相系のカラムで溶出溶媒として水-アセトニトリル-トリフルオロ酢酸系を用いた HPLC にて精製し、標記化合物 3.1mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 398 ( $\text{MNa}^+$ )

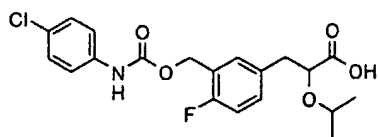
実施例 539. 3-[4-フルオロ-3-(4-メトキシフェニルカルバモイルメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



4-メトキシフェニルイソシアネートを用い、実施例 538g) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 428 ( $MNa^+$ )

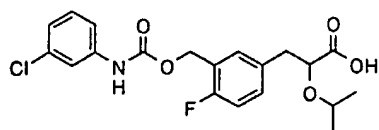
実施例 540. 3-[3-(4-クロロフェニルカルバモイルメチル)-4-フルオロフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



4-クロロフェニルイソシアネートを用い、実施例 538g) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 432 ( $MNa^+$ )

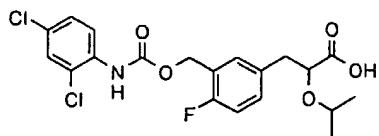
実施例 541. 3-[3-(3-クロロフェニルカルバモイルメチル)-4-フルオロフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



3-クロロフェニルイソシアネートを用い、実施例 538g) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 432 ( $MNa^+$ )

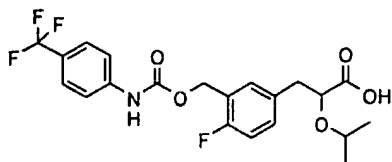
実施例 542. 3-[3-(2,4-ジクロロフェニルカルバモイルメチル)-4-フルオロフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



2,4-ジクロロフェニルイソシアネートを用い、実施例 538g) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 466 ( $MNa^+$ )

実施例 543. 3-[4-フルオロ-3-(4-トリフルオロメチルフェニルカルバモイルメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸

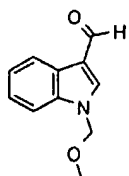


4-トリフルオロメチルフェニルイソシアネートを用い、実施例 538g) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 466 ( $MNa^+$ )

実施例 544.

a) 1-メトキシメチル-1H-インドール-3-アルデヒド

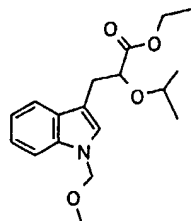


インドール-3-アルデヒド 5g を N,N-ジメチルホルムアミド 40ml に溶解し、氷冷下 60%水素化ナトリウム 1.38g を加えた。反応液を氷冷のまま 20 分間攪拌した後、クロロメチルメチルエーテル 3.2ml を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液を氷冷し、水、塩化アンモニウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、(20-44%酢酸エチル - ヘキサン) 標記化合物 6.1g を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$  : 3.30 (s, 3H) 5.51 (s, 2H) 7.36 (m, 2H) 7.53 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H) 7.80 (s, 1H) 8.31 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H) 10.10 (s, 1H)

b) エチル 2-イソプロポキシ-3-(1-メトキシメチル-1H-インドール-3-イル) プロ  
ピオネート

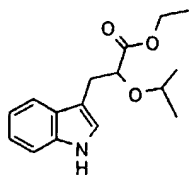


エチル 2-(ジエチルホスホリル)-2-イソプロピルアセテート 3.9g をテトラヒドロフラン 35ml に溶解し、氷冷下 60%水素化ナトリウム 0.51g を加え、氷冷のまま 20 分間攪拌した。反応液に 1-メトキシメチル-1H-インドール-3-アルデヒド 2g の 10ml テトラヒドロフラン溶液を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液を氷冷し、水、塩化アンモニウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、22%酢酸エチル - ヘキサンで溶出してきたものをエタノール 30ml に溶解した。溶液に 10%パラジウム-炭素 0.5g を加え、水素置換し、室温で 3 日間攪拌した。反応装置を窒素置換し、触媒をろ過し、溶媒を減圧下溜去して標記化合物 2.3g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.00 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.20 (m, 6H) 3.10 (dd, J=14.0, 6.0Hz, 1H) 3.20 (m, 4H) 3.55 (dq, J=6.0, 6.0Hz, 1H) 4.15 (m, 3H) 5.40 (dd, J=6.0, 10.0Hz, 2H) 7.18 (s, 1H) 7.15 (t, J=8.0Hz, 1H) 7.20 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.44 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.63 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H)

c) エチル 3-(1H-インドール-3-イル)-2-イソプロポキシプロピオネート



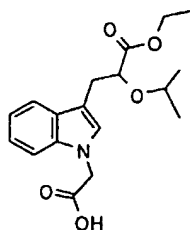
エチル 2-イソプロポキシ-3-(1-メトキシメチル-1H-インドール-3-イル) プロ

ピオネート 2.3g をアセトン 25ml に溶解し、5N 塩酸 15ml を加え、2 時間攪拌した。反応液を氷冷し、水、炭酸水素ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下溜去した。残渣をエタノール 20ml に溶解し、炭酸カリウム 2g の水溶液を加え、50℃で 3 時間攪拌した。反応液を氷冷し、水、塩化アンモニウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し (50%酢酸エチル - ヘキサン)、標記化合物 0.75g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.00 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.18 (m, 6H) 3.10 (dd, J=14.0, 6.0Hz, 1H) 3.20 (dd, J=14.0, 4.4Hz, 1H) 3.55 (dq, J=6.0, 6.0Hz, 1H) 4.15 (m, 3H) 7.05-7.20 (m, 3H) 7.35 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.63 (d, J=8.0Hz, 1H)

d) エチル 3-(1-カルボキシメチル-1H-インドール-3-イル)-2-イソプロポキシプロピオネート



エチル 3-(1H-インドール-3-イル)-2-イソプロポキシプロピオネート 0.75g を N,N-ジメチルホルムアミド 10ml に溶解し、氷冷下 60%水素化ナトリウム 0.12g を加えた。反応液を室温で 30 分間攪拌した後、ブromo酢酸-第三-ブチル 0.53ml を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液を氷冷し、水、塩化アンモニウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、10%酢酸エチル - ヘキサンで溶出してきたものをジクロロメタン 15ml に溶解した。氷冷下トリフルオロ酢酸 3ml を加え、0℃で 7 時間攪拌した。反応液にトルエンを加え、溶媒を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルからむくろ的グラフフィーに付し

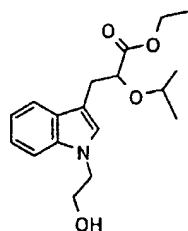


(33%酢酸エチル-ヘキサン)、標記化合物 0.3g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.00 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.18 (m, 6H) 3.10 (dd, J=14.0, 6.0Hz, 1H) 3.20 (dd, J=14.0, 4.4Hz, 1H) 3.54 (dq, J=6.0, 6.0Hz, 1H) 4.13 (m, 3H) 4.83 (s, 2H) 6.97 (s, 1H) 7.05-7.20 (m, 3H) 7.65 (d, J=8.0Hz, 1H)

e) エチル 3-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル]-2-イソプロポキシシプロピオネート

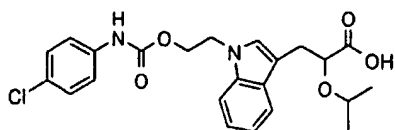


エチル 3-(1-カルボキシメチル-1H-インドール-3-イル)-2-イソプロポキシシプロピオネート 0.3g をテトラヒドロフラン 10ml に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン 0.2ml を加え、更にクロロギ酸エチル 0.1ml を加え、0℃で 15 分間攪拌した。析出してきた不溶物をろ過した後、反応液を再び氷冷し、水素化ホウ素ナトリウム 60mg と水を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を氷冷し、希塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し (33%酢酸エチル - ヘキサン)、標記化合物 143mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 0.98 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.15 (m, 6H) 3.00-3.15 (m, 2H) 3.50 (dq, J=6.0, 6.0Hz, 1H) 3.85 (t, J=6.0Hz, 2H) 4.06 (m, 3H) 4.17 (t, J=6.0Hz, 2H) 7.00 (s, 1H) 7.05 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.13 (t, J=8.0Hz, 1H) 7.28 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.57 (d, J=8.0Hz, 1H)

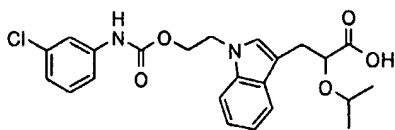
f) 3-[1-[2-(4-クロロフェニルカルバモイルオキシ)エチル]-1H-インドール-3-イル]-2-イソプロポキシシプロパン酸



4-クロロフェニルイソシアネートを用い、実施例 536g)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 445 ( $MH^+$ )

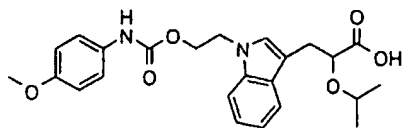
実施例 545. 3-(1-[2-(3-クロロフェニルカルバモイルオキシ)エチル]-1H-インドール-3-イル]-2-イソプロポキシプロパン酸



3-クロロフェニルイソシアネートを用い、実施例 538g)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 445 ( $MH^+$ )

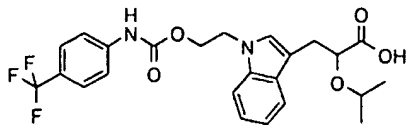
実施例 546. 2-イソプロポキシ-3-(1-[2-(4-メトキシフェニルカルバモイルオキシ)エチル]-1H-インドール-3-イル)プロパン酸



4-メトキシフェニルイソシアネートを用い、実施例 538g)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 441 ( $MH^+$ )

実施例 547. 2-イソプロポキシ-3-(1-[2-(4-トリフルオロメチルフェニルカルバモイルオキシ)エチル]-1H-インドール-3-イル)プロパン酸

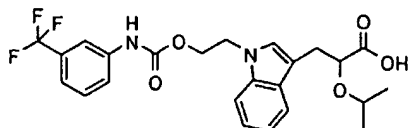


4-トリフルオロメチルフェニルイソシアネートを用い、実施例 538g)と同様に処

理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 479 ( $MH^+$ )

実施例 548. 2-イソプロポキシ-3-[1-[2-(3-トリフルオロメチルフェニルカルバモイルオキシ)エチル]-1H-インドール-3-イル]プロパン酸

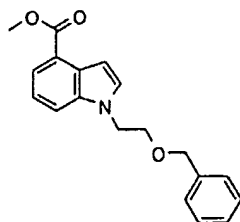


3-トリフルオロメチルフェニルイソシアネートを用い、実施例 538g)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 479 ( $MH^+$ )

実施例 549.

a) メチル 1-(2-ベンジルオキシエチル)-1H-インドール-4-カルボキシレート

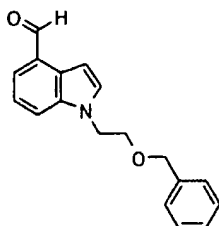


メチル 1H-インドール-4-カルボキシレート 2.75g を N,N-ジメチルホルムアミド 10ml に溶解し、氷冷下 60%水素化ナトリウム 0.7g を加えた。反応液を室温で 30 分間攪拌した後、ベンジル 2-ブロモエチルエーテル 2.5ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を氷冷し、水、塩化アンモニウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、(8%酢酸エチル - ヘキサン) 標記化合物 3.6g を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$  : 3.78 (t,  $J=6.0$ Hz, 2H) 3.99 (s, 3H) 4.37 (t,  $J=6.0$ Hz, 2H) 4.43 (s, 2H)  
7.12-7.27 (m, 7H) 7.32 (s, 1H) 7.55 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H) 7.91 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H)

b) 1-(2-ベンジルオキシエチル)-1H-インドール-4-アルデヒド

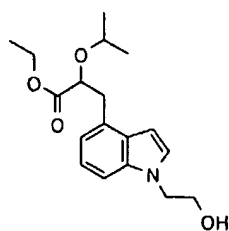


メチル 1-(2-ベンジルオキシエチル)-1H-インドール-4-カルボキシレート 3.6g をジエチルエーテル 40ml に溶解し、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム 0.44g を加えた。室温で 10 分間攪拌した後反応液を氷冷し、ジエチルエーテルと水を加えた。不溶物がフラスコの壁に張り付いて固まったところで反応液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下溜去した。残渣をジクロロメタン 40ml に溶解し、二酸化マンガン 20g を加え、室温で 2 時間攪拌した。二酸化マンガンをセライトろ過し、セライトを酢酸エチルで洗浄し、溶媒を減圧下溜去し、標記化合物 1.5g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 3.80 (t, J=6.0Hz, 2H) 4.37 (t, J=6.0Hz, 2H) 4.43 (s, 2H) 7.16 (m, 2H)  
7.20-7.27 (m, 5H) 7.38 (s, 1H) 7.63 (m, 2H) 10.25 (s, 1H)

c) エチル 3-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-4-イル]-2-イソプロポキシ  
シプロピオネート



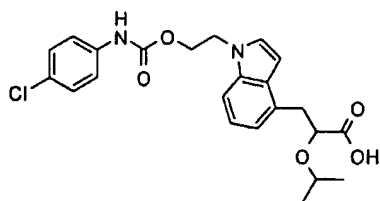
エチル 2-(ジエチルホスホリル)-2-イソプロピルアセテート 1.3g をテトラヒドロフラン 15ml に溶解し、氷冷下 60%水素化ナトリウム 0.18g を加え、氷冷のまま 20 分間攪拌した。反応液に 1-(2-ベンジルオキシエチル)-1H-インドール-4-アルデヒド 1g の 5ml テトラヒドロフラン溶液を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液を氷冷し、水、塩化アンモニウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食

塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、20%酢酸エチル - ヘキサンで溶出してきたものをエタノール 10ml と酢酸 10ml に溶解した。溶液に 10%パラジウム-炭素 0.5g を加え、水素置換し、室温で 24 時間攪拌した。反応装置を窒素置換し、触媒をろ過し、溶媒を減圧下溜去して標記化合物 0.2g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.92 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 12H) 1.13 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H)  
 3.23 (dd,  $J=14.0, 6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.32 (dd,  $J=14.0, 4.4\text{Hz}$ , 1H) 3.47 (dq,  $J=6.0, 6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.96 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 4.14 (q,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 4.22 (dd,  $J=7.6, 4.4\text{Hz}$ , 1H) 4.29 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.60 (d,  $J=4.5\text{Hz}$ , 1H) 7.00 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.10 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.15 (s, 1H) 7.25 (m, 1H)

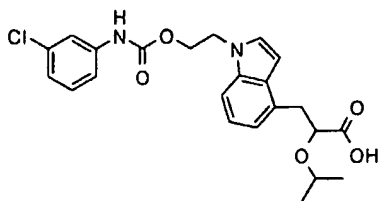
d) 3-[1-[2-(4-クロロフェニルカルバモイルオキシ)エチル]-1H-インドール-4-イル]-2-イソプロポキシプロパン酸



4-クロロフェニルイソシアネートを用い、実施例 536g) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 445 ( $\text{MH}^+$ )

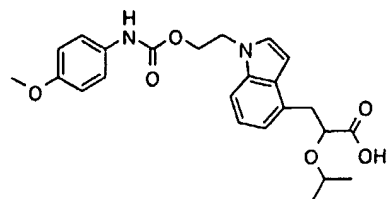
実施例 550. 3-[1-[2-(3-クロロフェニルカルバモイルオキシ)エチル]-1H-インドール-4-イル]-2-イソプロポキシプロパン酸



3-クロロフェニルイソシアネートを用い、実施例 538g) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 445 ( $MH^+$ )

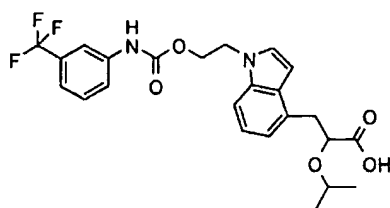
実施例 551. 2-イソプロポキシ-3-[1-[2-(4-メトキシフェニルカルバモイルオキシ)エチル]-1H-インドール-4-イル]プロパン酸



4-クロロフェニルイソシアネートを用い、実施例 538g) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 441 ( $MH^+$ )

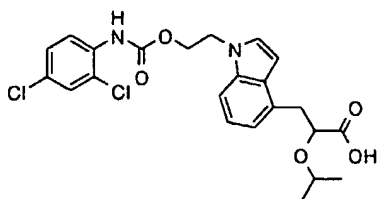
実施例 552. 2-イソプロポキシ-3-[1-[2-(3-トリフルオロメチルフェニルカルバモイルオキシ)エチル]-1H-インドール-4-イル]プロパン酸



3-トリフルオロメチルフェニルイソシアネートを用い、実施例 538g) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 479 ( $MH^+$ )

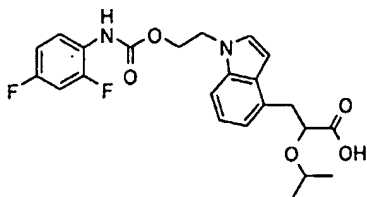
実施例 553. 3-[1-[2-(2,4-ジクロロフェニルカルバモイルオキシ)エチル]-1H-インドール-4-イル]-2-イソプロポキシプロパン酸



2,4-ジクロロフェニルイソシアネートを用い、実施例 538g) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 479 ( $MH^+$ )

実施例 554. 3-[1-[2-(2,4-ジフルオロフェニルカルバモイルオキシ)エチル]-1H-インドール-4-イル]-2-イソプロポキシプロパン酸

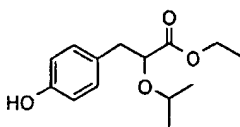


2,4-ジフルオロフェニルイソシアネートを用い、実施例 538g) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 447 ( $MH^+$ )

実施例 555.

a) エチル 3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパノエート



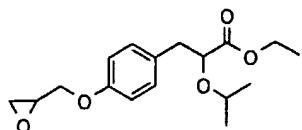
エチル 2-(ジエチルホスホリル)-2-イソプロピルアセテート 5.2g をテトラヒドロフラン 40ml に溶解し、氷冷下、60%水素化ナトリウム 0.53g を加え、氷冷下で 20 分間攪拌した。反応液に 4-ベンジルオキシベンズアルデヒド 3.0g をテトラヒドロフラン 15ml と N,N-ジメチルホルムアミド 10ml に溶解したものを加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、5%酢酸エチル - ヘキサンで溶出されてくるものを濃縮した。残渣をエタノール 40ml に溶解し、10%パラジウム炭素 0.4g を加え、水素置換し、室温で 5 時間攪拌した。その後窒素置換し、触媒をろ過し、溶媒を減圧下溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、(20%酢酸エチル - ヘキサン) 標記化合物 2.7g を得た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$  : 0.98 (d,  $J=6.4$ Hz, 3H) 1.16 (d,  $J=6.4$ Hz, 3H) 1.24 (t,  $J=7.2$ Hz, 3H) 2.85-2.95

(m, 2H) 3.52 (Sept, J=6.0Hz, 1H) 4.05 (dd, J=4.8, 8.8Hz, 1H) 4.12-4.19 (m, 2H) 4.86 (br, 1H) 6.73 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.10 (d, J=8.0Hz, 2H)

b) エチル 2-イソプロポキシ-3-[4-(2-オキシラニルメトキシ)フェニル]プロパノエート

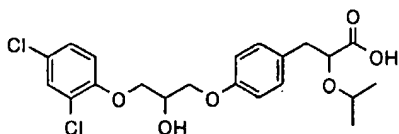


エチル 3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、製造例 1b) と同様に処理することにより、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.96 (d, J=6.4Hz, 3H) 1.15 (d, J=6.4Hz, 3H) 1.24 (t, J=7.2Hz, 3H) 2.75 (dd, J=2.8, 4.8Hz, 1H) 2.83-2.93 (m, 3H) 3.34 (dt, J=2.8, 9.6Hz, 1H) 3.50 (Sept, J=6.0Hz, 1H) 3.94 (dd, J=5.6, 11.2Hz, 1H) 4.00 (dd, J=4.8, 8.8Hz, 1H) 4.15-4.22 (m, 2H) 6.82 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.15 (d, J=8.0Hz, 2H)

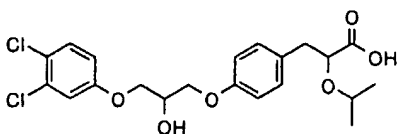
c) 3-[4-[3-(2,4-ジクロロフェノキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



2,4-ジクロロフェノールを用い、実施例 1 c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 443 (MH<sup>+</sup>)

実施例 556. 3-[4-[3-(3,4-ジクロロフェノキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸

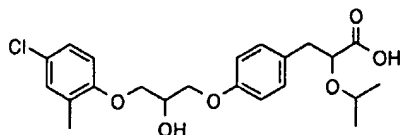


3,4-ジクロロフェノールを用い、実施例 1 c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 465 (MNa<sup>+</sup>)



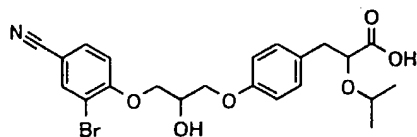
実施例 557. 3-[4-[3-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



4-クロロ-2-メチルフェノールを用い、実施例 1 c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 445 ( $MNa^+$ )

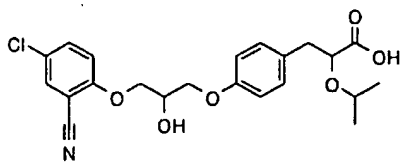
実施例 558. 3-[4-[3-(2-ブロモ-4-シアノフェノキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



2-ブロモ-4-シアノフェノールを用い、実施例 1 c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 478 ( $MH^+$ )

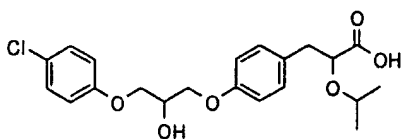
実施例 559. 3-[4-[3-(4-クロロ-2-シアノフェノキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



4-クロロ-2-シアノフェノールを用い、実施例 1 c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 456 ( $MNa^+$ )

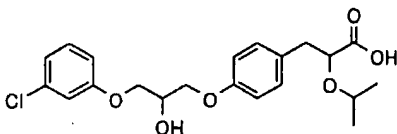
実施例 560. 3-[4-[3-(4-クロロフェノキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



4-クロロフェノールを用い、実施例 1 c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 431 ( $MNa^+$ )

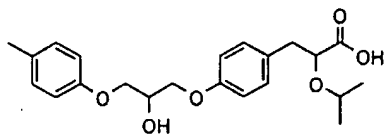
実施例 561. 3-[4-[3-(3-クロロフェノキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



3-クロロフェノールを用い、実施例 1 c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 431 ( $MNa^+$ )

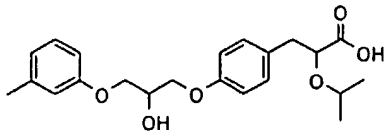
実施例 562. 3-[4-(2-ヒドロキシ-3-p-トリルオキシプロポキシ)フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



4-メチルフェノールを用い、実施例 1 c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 411 ( $MNa^+$ )

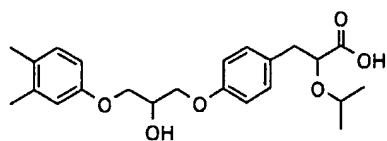
実施例 563. 3-[4-(2-ヒドロキシ-3-m-トリルオキシプロポキシ)フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



3-メチルフェノールを用い、実施例 1 c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 389 ( $MH^+$ )

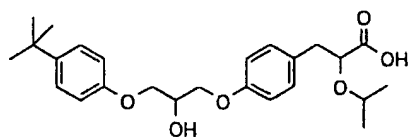
実施例 564. 3-[4-[3-(3,4-ジメチルフェノキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



3, 4-ジメチルフェノールを用い、実施例 1 c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 425 ( $MNa^+$ )

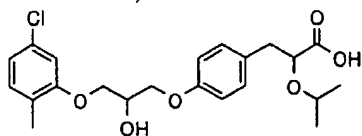
実施例 565. 3-[4-[3-(4-第三ブチルフェノキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



4-第三ブチルフェノールを用い、実施例 1 c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 453 ( $MNa^+$ )

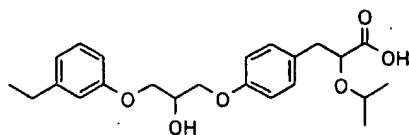
実施例 566. 3-[4-[3-(5-クロロ-2-メチルフェノキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



3-クロロ-6-メチルフェノールを用い、実施例 1 c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 445 ( $MNa^+$ )

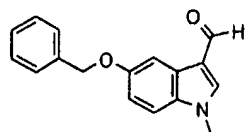
実施例 567. 3-[4-[3-(3-エチルフェノキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



3-エチルフェノールを用い、実施例 1 c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 425 ( $MNa^+$ )

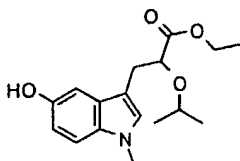
実施例 568.

a) 5-ベンジルオキシ-1-メチル-1H-インドール-3-アルデヒド

5-ベンジルオキシインドール-3-アルデヒド 5g を N, N-ジメチルホルムアミド 50ml に溶解し、氷冷下 60%水素化ナトリウム 0.84g を加えた。反応液を室温で 30 分間攪拌した後、ヨウ化メチル 2.5ml を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液を氷冷し、水、塩化アンモニウム溶液を加え、酢酸エチル、テトラヒドロフランで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加えてろ過し、標記化合物 4.6g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 3.83 (s, 3H) 5.15 (s, 2H) 7.06 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H) 7.26 (m, 2H) 7.33 (m, 1H) 7.40 (m, 2H) 7.50 (m, 2H) 7.62 (s, 1H) 7.91 (d, J=2.0Hz, 1H) 9.92 (s, 1H)

b) エチル 3-(5-ヒドロキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-イソプロポキシプロピオネート

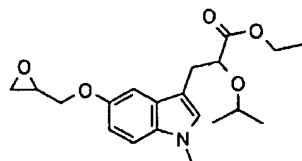
エチル 2-(ジエチルホスホリル)-2-イソプロピルアセテート 3.2g をテトラヒドロフラン 25ml に溶解し、氷冷下 60%水素化ナトリウム 0.44g を加え、氷冷のまま 20 分間攪拌した。反応液に 5-ベンジルオキシ-1-メチル-1H-インドール-3-アルデヒド 2g の 5ml テトラヒドロフランと 5ml N, N-ジメチルホルムアミド溶液を加え、50℃で 1 時間攪拌した後、室温で 16 時間攪拌した。反応液を氷冷し、水、塩化アンモニウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、20%酢酸エチル - ヘキサンで溶出してきたものをエタノール 10ml

溶解した。溶液に 10%パラジウム-炭素 0.6g を加え、水素置換し、室温で 24 時間攪拌した。反応装置を窒素置換し、触媒をろ過し、溶媒を減圧下溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し (30%酢酸エチル-ヘキサン)、標記化合物 2g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.00 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.18 (m, 6H) 3.05 (dd, J=14.0, 6.0Hz, 1H) 3.12 (dd, J=14.0, 4.4Hz, 1H) 3.55 (dq, J=6.0, 6.0Hz, 1H) 3.70 (s, 3H) 4.15 (m, 3H) 6.77 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H) 6.91 (s, 1H) 7.02 (s, 1H) 7.11 (d, J=2.0Hz, 1H)

c) エチル 2-イソプロポキシ-3-(1-メチル-5-オキシラニルメトキシ-1H-インドール-3-イル) プロピオネート



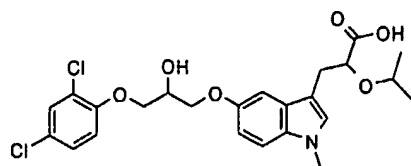
エチル 3-(5-ヒドロキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-イソプロポキシプロピオネート 0.5g を N,N-ジメチルホルムアミド 13ml に溶解し、炭酸カリウム 0.32g とフッ化セシウム 0.05g を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液にグリシジルノシレート 0.56g を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液を氷冷し、水、塩化アンモニウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し (16%酢酸エチル-ヘキサン)、標記化合物 0.4g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.00 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.18 (m, 6H) 2.78 (dd, J=2.0, 6.0Hz, 1H) 2.90 (m, 1H) 3.05 (dd, J=14.0, 6.0Hz, 1H) 3.13 (dd, J=14.0, 4.4Hz, 1H) 3.40 (m, 1H) 3.55 (dq, J=6.0, 6.0Hz, 1H) 3.70 (s, 3H) 4.02 (m, 1H) 4.13 (m, 3H) 4.26 (m, 1H) 6.88 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H) 6.91 (s, 1H) 7.09 (s, 1H) 7.16 (d, J=2.0Hz, 1H)

d) 3-[5-[3-(2,4-ジクロロフェノキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ]-1-メチル-1H-イ

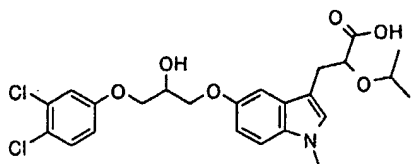
インドール-3-イル]-2-イソプロポキシプロパン酸



2, 4-ジクロロフェノールを用い、実施例 1 c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 496 ( $MH^+$ )

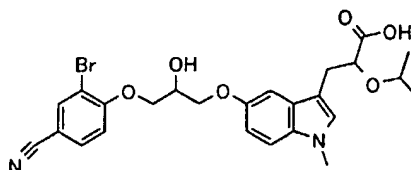
実施例 569. 3-[5-[3-(3, 4-ジクロロフェノキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ]-1-メチル-1H-インドール-3-イル]-2-イソプロポキシプロパン酸



3, 4-ジクロロフェノールを用い、実施例 1 c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 496 ( $MH^+$ )

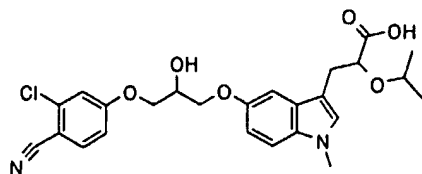
実施例 570. 3-[5-[3-(2-ブロモ-4-シアノフェノキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ]-1-メチル-1H-インドール-3-イル]-2-イソプロポキシプロパン酸



2-ブロモ-4-シアノフェノールを用い、実施例 1 c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 531 ( $MH^+$ )

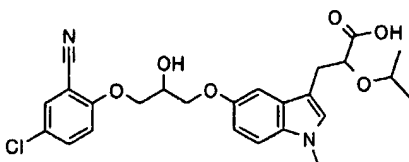
実施例 571. 3-[5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ]-1-メチル-1H-インドール-3-イル]-2-イソプロポキシプロパン酸



3-クロロ-4-シアノフェノールを用い、実施例 1 c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 487 (MH<sup>+</sup>)

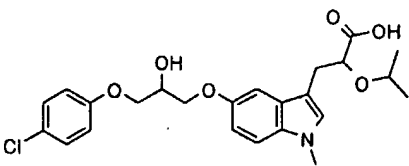
実施例 572. 3-[5-[3-(4-クロロ-2-シアノフェノキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ]-1-メチル-1H-インドール-3-イル]-2-イソプロポキシプロパン酸



4-クロロ-2-シアノフェノールを用い、実施例 1 c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 487 (MH<sup>+</sup>)

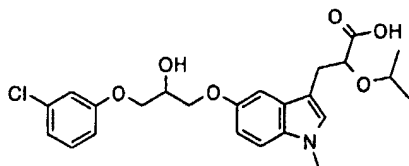
実施例 573. 3-[5-[3-(4-クロロフェノキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ]-1-メチル-1H-インドール-3-イル]-2-イソプロポキシプロパン酸



4-クロロフェノールを用い、実施例 1 c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 462 (MH<sup>+</sup>)

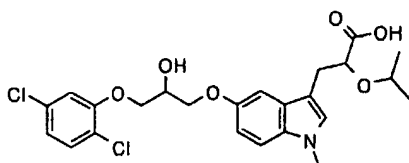
実施例 574. 3-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ]-1-メチル-1H-インドール-3-イル]-2-イソプロポキシプロパン酸



3-クロロフェノールを用い、実施例 1 c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 462 ( $MH^+$ )

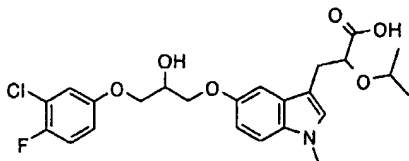
実施例 575. 3-[5-[3-(2,5-ジクロロフェノキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ]-1-メチル-1H-インドール-3-イル]-2-イソプロポキシプロパン酸



2,5-ジクロロフェノールを用い、実施例 1 c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 496 ( $MH^+$ )

実施例 576. 3-[5-[3-(3-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ]-1-メチル-1H-インドール-3-イル]-2-イソプロポキシプロパン酸

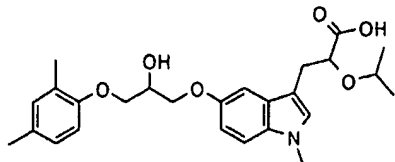


3-クロロ-4-フルオロフェノールを用い、実施例 1 c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 480 ( $MH^+$ )

実施例 577. 3-[5-[3-(2,4-ジメチルフェノキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ]-1-メチル-1H-インドール-3-イル]-2-イソプロポキシプロパン酸

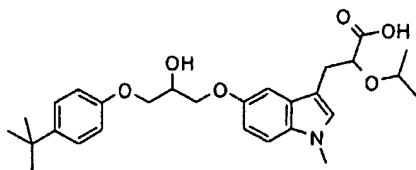




2, 4-ジメチルフェノールを用い、実施例 1 c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 456 ( $MH^+$ )

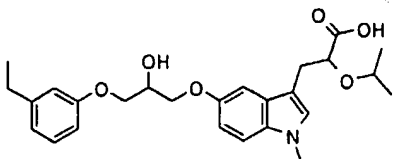
実施例 578. 3-[5-[3-(4-第三ブチルフェノキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ]-1-メチル-1H-インドール-3-イル]-2-イソプロポキシプロパン酸



4-第三ブチルフェノールを用い、実施例 1 c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 484 ( $MH^+$ )

実施例 579. 3-[5-[3-(3-エチルフェノキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ]-1-メチル-1H-インドール-3-イル]-2-イソプロポキシプロパン酸

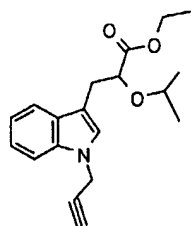


3-エチルフェノールを用い、実施例 1 c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 456 ( $MH^+$ )

実施例 580.

a) エチル 2-イソプロポキシ-3-(1-プロポ-2-イニル-1H-インドール-3-イル) プロピオネート

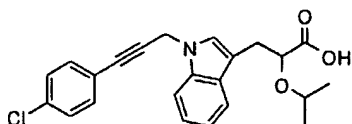


エチル 3-(1H-インドール-3-イル)-2-イソプロポキシプロピオネート 0.23g を N,N-ジメチルホルムアミド 5ml に溶解し、氷冷下 60%水素化ナトリウム 34mg を加えた。反応液を氷冷下 30 分間攪拌した後、プロパルギルブロミド 0.09ml を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液を氷冷し、水、塩化アンモニウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、(9%酢酸エチル - ヘキサン) 標記化合物 0.18g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.00 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.18 (m, 6H) 3.10 (dd, J=14.0, 6.0Hz, 1H) 3.20 (dd, J=14.0, 4.4Hz, 1H) 3.55 (dq, J=6.0, 6.0Hz, 1H) 4.13 (m, 3H) 4.83 (s, 2H) 7.13 (m, 3H) 7.22 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.35 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.64 (d, J=8.0Hz, 1H)

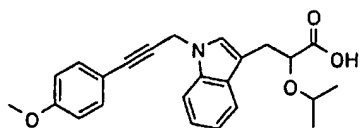
b) 3-[1-[3-(4-クロロフェニル)プロプ-2-イニル]-1H-インドール-3-イル]-2-イソプロポキシプロパン酸



1-クロロ-4-ヨードベンゼンを用い、実施例 7 7 b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 396 (MH<sup>+</sup>)

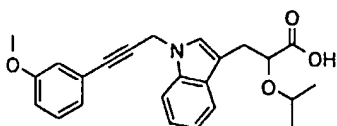
実施例 581. 2-イソプロポキシ-3-[1-[3-(4-メトキシフェニル)プロプ-2-イニル]-1H-インドール-3-イル]プロパン酸



4-ヨードアニソールを用い、実施例 7 7 b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 392 ( $MH^+$ )

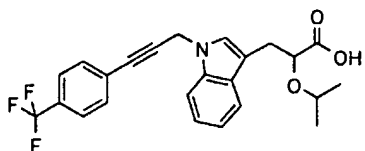
実施例 582. 2-イソプロポキシ-3-[1-[3-(3-メトキシフェニル)プロプ-2-イニル]-1H-インドール-3-イル]プロパン酸



3-ヨードアニソールを用い、実施例 7 7 b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 392 ( $MH^+$ )

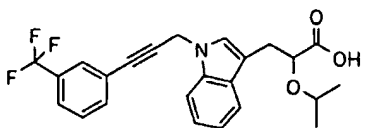
実施例 583. 2-イソプロポキシ-3-[1-[3-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロプ-2-イニル]-1H-インドール-3-イル]プロパン酸



4-ヨードベンゾトリフルオリドを用い、実施例 7 7 b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 430 ( $MH^+$ )

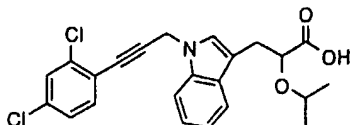
実施例 584. 2-イソプロポキシ-3-[1-[3-(3-トリフルオロメチルフェニル)プロプ-2-イニル]-1H-インドール-3-イル]プロパン酸



3-ヨードベンゾトリフルオリドを用い、実施例 7 7 b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 430 ( $MH^+$ )

実施例 585. 3-[1-[3-(2,4-ジクロロフェニル)プロパ-2-イニル]-1H-インドール-3-イル]-2-イソプロポキシプロパン酸



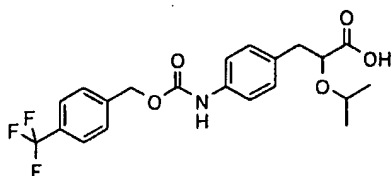
2,4-ジクロロヨードベンゼンを用い、実施例 77b)と同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.04 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.15 (d, J=6.0Hz, 3H) 3.15 (dd, J=14.0, 6.0Hz, 1H)  
3.31 (dd, J=14.0, 4.4Hz, 1H) 3.61 (dq, J=6.0, 6.0Hz, 1H) 4.23 (dd, J=7.6,  
4.4Hz, 1H) 5.11 (s, 2H) 7.15-7.20 (m, 3H) 7.25 (m, 1H) 7.34 (d, J=8.0Hz, 1H)  
7.40 (d, J=2.0Hz, 2H) 7.44 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.67 (d, J=8.0Hz, 1H)

MS *m/e* (ESI) 480 (MH<sup>+</sup>)

実施例 586. 3-[4-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



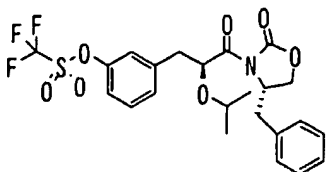
4-トリフルオロメチルベンジルアルコールを用い、実施例 493と同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.03 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.16 (d, J=6.0Hz, 3H) 2.91 (dd, J=14.0, 6.0Hz, 1H)  
3.09 (dd, J=14.0, 4.4Hz, 1H) 3.55 (dq, J=6.0, 6.0Hz, 1H) 4.12 (dd, J=7.6,  
4.4Hz, 1H) 5.25 (s, 2H) 6.71 (s, 1H) 7.19 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.32 (d, J=8.0Hz,  
2H) 7.51 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.63 (d, J=8.0Hz, 2H)

実施例 587. 3-[3-[3-(2,4-ジクロロフェノキシ)-1-プロピニル]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシプロパン酸

製造例 587a) トリフルオロメタンスルホン酸 3-[3-(4-ベンジル-2-(オキソ)-オキサゾリジン-3-イル)-2-イソプロポキシ-3-オキソ-プロピル]-フェニル エステル

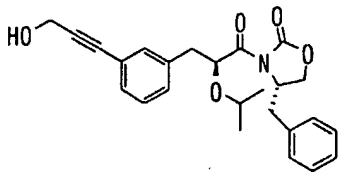


4 (S)-ベンジル-3-[3-(3-ヒドロキシ-フェニル)-2 (S)-イソプロポキシ-プロピオニル]-オキサゾリジン-2-オン 1.002g をジクロロメタン 15ml に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン 0.4ml、N,N-ジメチルアミノピリジン 16mg、N-フェニルトリフルオロメタンスルフォニルイミド 950mg を加えた。室温にて終夜攪拌し、反応液を酢酸エチルにて希釈し、1N-塩酸、飽和食塩水にて順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル 2:1 溶出分画より標記化合物 1.492g を無色オイルとして得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.91 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H) 2.78-2.90 (m, 2H) 3.02-3.09 (m, 1H) 3.36 (dd,  $J=2.4, 13.2\text{Hz}$ , 1H) 3.45 (Sept,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H) 4.18-4.24 (m, 2H) 4.64-4.69 (m, 1H) 5.23 (dd,  $J=2.4, 9.2\text{Hz}$ , 1H) 7.14-7.41 (m, 9H)

製造例 587b) 4-ベンジル-3-[3-[3-(3-ヒドロキシ-1-プロピニル)-フェニル]-2-イソプロポキシ-プロピオニル 1]-オキサゾリジン-2-オン



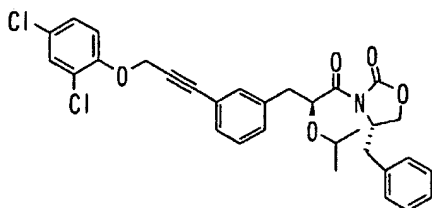
トリフルオロメタンスルホン酸 3-[3-(4-ベンジル-2-(オキソ)-オキサゾリジン-3-イル)-2-イソプロポキシ-3-オキソ-プロピル]-フェニル エステル 390mg を N,N-ジメチルホルムアミド 2ml に溶解し、プロパルギルアルコール 85mg、よう化銅

8mg、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム 45mg、トリエチルアミン 0.3ml を順次加え、窒素雰囲気下、50°C にて終夜攪拌した。反応液をシリカゲルでろ過し、ろ液を酢酸エチルに溶解し、水、1N-塩酸、飽和食塩水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル 3:2 溶出分画より標記化合物 207mg を無色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.98 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.15 (d, J=6.0Hz, 3H) 2.76-2.88 (m, 2H) 2.96 (dd, J=4.4, 13.2Hz, 1H) 3.33 (dd, J=2.8, 10.4Hz, 1H) 3.47 (Sept, J=6.0Hz, 1H) 4.13-4.19 (m, 2H) 4.48 (d, J=6.0Hz, 1H) 4.56-4.62 (m, 1H) 5.30 (dd, J=4.4, 9.2Hz, 1H) 7.16-7.18 (m, 1H) 7.21-7.36 (m, 8H)

製造例 587c) 4-ベンジル-3-(3-[3-(2,4-ジクロロフェノキシ)-1-プロピニル]-フェニル)-2-イソプロポキシプロピオニル)-オキサゾリジン-2-オン

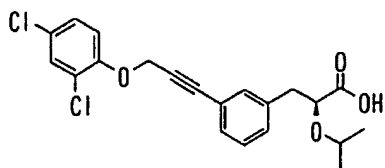


4-ベンジル-3-[3-(3-(3-ヒドロキシ-1-プロピニル)-フェニル)-2-イソプロポキシプロピオニル]-オキサゾリジン-2-オンを用いて、製造例 102c)、実施例 102d) と同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.98 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.15 (d, J=6.4Hz, 3H) 2.77-2.93 (m, 2H) 2.96 (dd, J=4.4, 13.6Hz, 1H) 3.32 (dd, J=3.6, 13.2Hz, 1H) 3.45 (Sept, J=6.0Hz, 1H) 4.13-4.19 (m, 2H) 4.57-4.61 (m, 1H) 4.97 (s, 2H) 5.27 (dd, J=4.0, 9.2Hz, 1H) 7.10 (d, J=8.8Hz, 1H) 7.17-7.39 (m, 11H)

実施例 587d) 3-[3-(3-(2,4-ジクロロフェノキシ)-1-プロピニル)-フェニル]-2-(S)-イソプロポキシプロパン酸

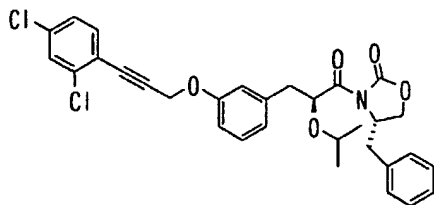


4-ベンジル-3-((3-((3-(2,4-ジクロロ-フェノキシ)-1-プロピニル)-フェニル)-2-イソプロポキシプロピオニル)-オキサゾリジン-2-オンを用いて、製造例 279d) と同様の方法で加水分解反応を行い、逆層系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 429 ( $MNa^+$ )

実施例 588. 3-((3-((3-(2,4-ジクロロフェニル)-2-プロピニルオキシ)-フェニル)-2(S)-イソプロポキシプロパン酸

製造例 588a) 4-ベンジル-3-((3-((3-(2,4-ジクロロフェニル)-2-プロピニルオキシ)-フェニル)-2-イソプロポキシプロパノイル)-オキサゾリジン-2-オン

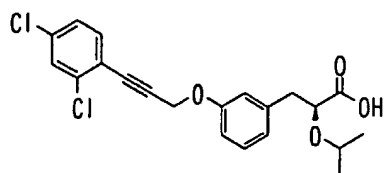


4(S)-ベンジル-3-((3-((3-ヒドロキシ-フェニル)-2(S)-イソプロポキシ-プロピニル)-オキサゾリジン-2-オン、1-(3-ブromo-1-プロピニル)-2,4-ジクロロベンゼンを用いて、製造例 77a) と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$ : 1.02 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.15 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 2.77 (dd,  $J=8.8, 13.2$ Hz, 1H) 2.89-3.00 (m, 1H) 2.77-3.32 (m, 2H) 3.52 (Sept,  $J=6.0$ Hz, 1H) 3.99 (t,  $J=8.4$ Hz, 1H) 4.08-4.13 (m, 1H) 4.49-4.54 (m, 1H) 4.93 (s, 2H) 5.40 (dd,  $J=5.2, 8.4$ Hz, 1H) 6.89-6.92 (m, 1H) 6.96 (d,  $J=5.6$ Hz, 1H) 7.00 (br, 1H) 7.16-7.34 (m, 7H) 7.37-7.40 (m, 2H)

実施例 588b) 3-((3-((3-(2,4-ジクロロフェニル)-2-プロピニルオキシ)-フェニル)-2(S)-イソプロポキシプロパン酸

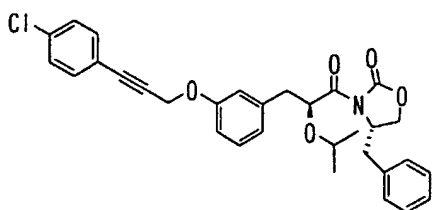


4-ベンジル-3-((3-((3-(2,4-ジクロロフェニル)-2-プロピニルオキシ)-フェニル)-2-イソプロポキシプロパノイル)-オキサゾリジン-2-オンを用いて、製造例 279d) と同様の方法で加水分解反応を行い、逆層系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 429 ( $MNa^+$ )

実施例 589. 3-((3-((3-(4-クロロフェニル)-2-プロピニルオキシ)-フェニル)-2 (S)-イソプロポキシプロパノイル)-オキサゾリジン-2-オン

製造例 589a) 4-ベンジル-3-((3-((3-(4-クロロフェニル)-2-プロピニルオキシ)-フェニル)-2-イソプロポキシプロパノイル)-オキサゾリジン-2-オン



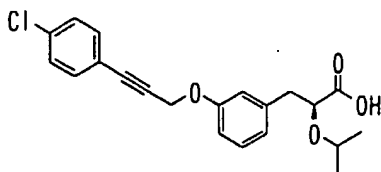
4 (S)-ベンジル-3-((3-((3-ヒドロキシ-フェニル)-2 (S)-イソプロポキシ-プロピニル)-オキサゾリジン-2-オン、1-(3-ブromo-1-プロピニル)-4-クロロベンゼンを用いて、製造例 77a) と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$ : 1.02 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.15 (d,  $J=6.4$ Hz, 3H) 2.77 (dd,  $J=9.6, 13.2$ Hz, 1H) 2.93-2.98 (m, 1H) 3.29 (dd,  $J=4.0, 13.2$ Hz, 1H) 3.52 (Sept,  $J=6.0$ Hz, 1H) 3.99 (t,  $J=9.6$ Hz, 1H) 4.08-4.15 (m, 1H) 4.50-4.54 (m, 1H) 4.88 (s, 2H) 5.40 (dd,  $J=5.6, 8.4$ Hz, 1H) 6.87 (dd,  $J=2.4, 8.4$ Hz, 1H) 6.96 (d,  $J=7.6$ Hz, 1H) 7.00 (br, 1H) 7.18-7.21 (m, 2H) 7.27-7.37 (m, 8H)

実施例 589b) 3-((3-((3-(4-クロロフェニル)-2-プロピニルオキシ)-フェニル)-2 (S)-イソプロポキシプロパノイル)-オキサゾリジン-2-オン



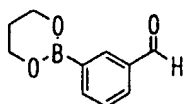


4-ベンジル-3-(3-(3-(4-クロロフェニル)-2-プロピニルオキシ)-フェニル)-2-イソプロポキシプロパノイル)-オキサゾリジン-2-オンを用いて、製造例 279d) と同様の方法で加水分解反応を行い、逆層系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 395 ( $MNa^+$ )

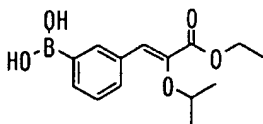
実施例 590. 3-[3-(2,4-ジクロロベンゾイルアミノオキシ)-フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸

製造例 590a) 3-[1,3,2]ジオキサボリナン-2-イル-ベンズアルデヒド



3-ホルミルベンゼンボロン酸 5.0g をジエチルエーテルに懸濁し、エチレングリコール 3.7ml を加え、室温にて 15 分攪拌した。溶媒を濃縮し、標記化合物 10.36g を無色オイルとして得た。

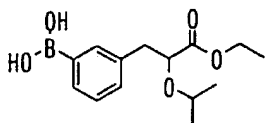
製造例 590b) 3-(3-ボロニル-フェニル)-2-イソプロポキシアクリル酸エチルエステル



(ジエトキシフオスフォル)-イソプロポキシアクリル酸エチルエステル 2.38g を無水テトラヒドロフランに溶解し、水素化ナトリウム 316mg を加えた。室温にて 15 分攪拌し、3-[1,3,2]ジオキサボリナン-2-イル-ベンズアルデヒド 1.0g の N,N-ジメチルホルムアミド溶液を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、1N-塩酸、飽和食塩水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムに

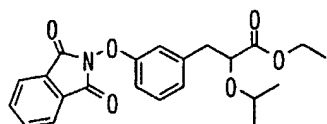
て乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル 3:2 溶出分画より標記化合物 511mg を無色オイルとして得た。

製造例 590c) 3-(3-ボロニル-フェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸エチルエステル



3-(3-ボロニル-フェニル)-2-イソプロポキシアクリル酸エチルエステル 511mg を無水エタノールに溶解し、10%パラジウム炭素を加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮し、標記化合物 539mg を得た。

製造例 590d) 3-[3-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イルオキシ)-フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸エチルエステル

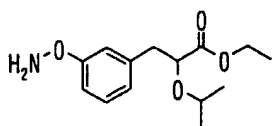


3-(3-ボロニル-フェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸エチルエステル 539mg、N-ヒドロキシフタルイミド 389mg、酢酸(II)銅 380mg を 1,2-ジクロロエタン 10ml に懸濁し、ピリジン 0.2ml を加え、室温にて 3 日間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムを用いてろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル 4:1 溶出分画より標記化合物 275mg を無色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)

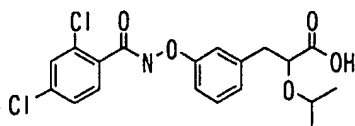
δ: 0.99 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.10 (d, J=6.4Hz, 3H) 1.23 (t, J=4.8Hz, 3H) 2.89 (dd, J=9.6, 14.0Hz, 1H) 2.97 (dd, J=4.4, 13.6Hz, 1H) 3.46 (Sept, J=6.0Hz, 1H) 4.00 (dd, J=4.4, 9.2Hz, 1H) 4.13-4.21 (m, 2H) 7.01-7.06 (m, 3H) 7.25-7.28 (m, 1H) 7.81-7.84 (m, 2H) 7.89-7.93 (m, 2H)

製造例 590e) 3-(3-アミノオキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸エチルエ

ステル

3-[3-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イルオキシ)-フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル 275mg をエタノールに溶解し、ヒドラジーン水和物 50mg を加えた。70° C にて 30 分攪拌し、不溶物をろ過した。ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル 3:1 溶出分画より標記化合物 163mg を無色オイルとして得た。

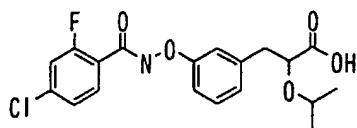
実施例 590f). 3-[3-(2,4-ジクロロベンゾイルアミノオキシ)-フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



3-(3-アミノオキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル 10mg、2,4-ジクロロ安息香酸 7mg を N,N-ジメチルホルムアミド 0.3ml に溶解し、ジエチルフォスホン酸シアニド 0.006ml、トリエチルアミン 0.05ml を加え室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し水で洗浄し、有機層を濃縮し、3-[3-(2,4-ジクロロベンゾイルアミノオキシ)-フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステルを得た。このものをエタノール 0.4ml に溶解し、5N-水酸化ナトリウム 0.1ml を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に 1N-塩酸を加え酢酸エチルにて抽出し、有機層を濃縮した。残渣を逆層系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 434 ( $MNa^+$ )

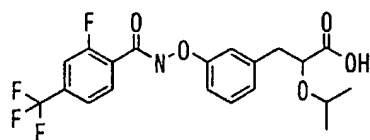
実施例 591. 3-[3-(4-クロロ-2-フルオロベンゾイルアミノオキシ)-フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



4-クロロ-2-フルオロ安息香酸を用いて実施例 590 f) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 418 ( $MNa^+$ )

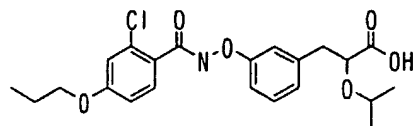
実施例 592. 3-[3-(4-トリフルオロメチル-2-フルオロベンゾイルアミノオキシ)-フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



4-トリフルオロメチル-2-フルオロ安息香酸を用いて実施例 590 f) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 452 ( $MNa^+$ )

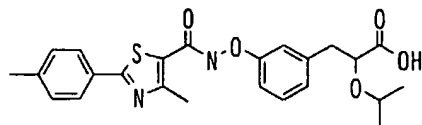
実施例 593. 3-[3-(4-プロポキシ-2-クロロベンゾイルアミノオキシ)-フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸



4-プロポキシ-2-クロロ安息香酸を用いて実施例 590 f) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 458 ( $MNa^+$ )

実施例 594. 2-イソプロポキシ-3-[3-[(4-メチル-2-p-トリル-チアゾール-5-カルボニル)-アミノオキシ]-フェニル]-プロパン酸



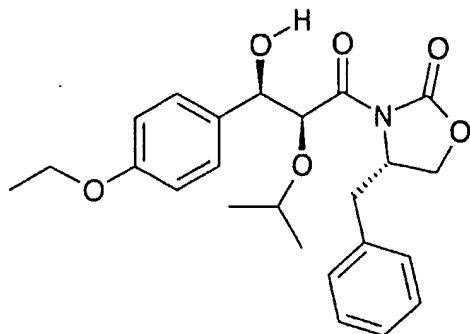
4-メチル-2-p-トリル-チアゾール-5-カルボン酸を用いて実施例 590 f) と同様に

処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 477 ( $MNa^+$ )

実施例 595) . 2 (S)-3-[3-(2,4-ジクロロフェニル)カルバモイルオキシメチル-4-エトキシ]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸

製造例 595a)

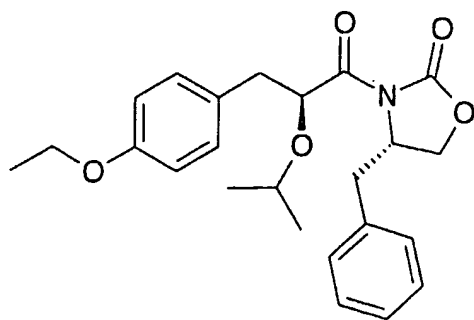


製造例 332a) と同様な条件で 4-エトキシベンザルデハイド 2.4g と (4S)-4-ベンジル-3-(2-イソプロポキシアセチル)-1,3-オキサゾロン-2-オン 5.6g を反応させ、(4S)-3-[(3R,2S)-3-(4-エトキシフェニル)-3-ヒドロキシ-2-イソプロポキシプロパノイル]-4-ベンジル-1,3-オキサゾラン-2-オン 7.2g を無色固体として得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$  : 1.15 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.20 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.38 (d,  $J=7.0$ Hz, 3H)  
 2.73 (dd,  $J=13.5, 10.0$ Hz, 1H) 3.05 (d,  $J=5.4$ Hz, 1H) 3.16 (dd,  $J=13.5, 3.6$ Hz, 1H)  
 3.69 (sept,  $J=6.0$ Hz, 1H) 3.70 (m, 1H) 3.99 (q,  $J=7.0$ Hz, 2H) 4.05 (m, 1H) 4.43 (m, 1H)  
 4.79 (t,  $J=5.4$ Hz, 1H) 5.41 (d,  $J=5.4$ Hz, 1H) 6.82 (d,  $J=8.0$ Hz, 2H) 7.19 (d,  $J=8.0$ Hz, 2H)  
 7.24-7.35 (m, 5H)

製造例 595b)

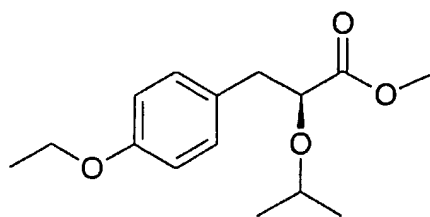


(4S)-3-[(3R,2S)-3-(4-エトキシフェニル)-3-ヒドロキシ-2-イソプロポキシシクロパノイル]-4-ベンジル-1,3-オキサゾラン-2-オン 7.2g をトリフルオロ酢酸 200ml に溶解し、トリエチルシラン 40ml を加え、24 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにて精製し（溶出溶媒：ヘキサン-酢酸エチル）、(4S)-3-[(2S)-3-(4-エトキシフェニル)-2-イソプロポキシシクロパノイル]-4-ベンジル-1,3-オキサゾラン-2-オン 7.0g を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.03 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.15 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.39 (t, J=7.2Hz, 3H)  
 2.77 (dd, J=13.5, 9.9Hz, 1H) 2.88 (dd, J=13.8, 8.4Hz, 1H) 2.92 (dd, J=13.8, 6.0Hz, 1H)  
 3.31 (dd, J=13.5, 3.6Hz, 1H) 3.52 (sept, J=6.0Hz, 1H) 3.97 (dd, J=9.0, 3.6Hz, 1H)  
 3.98 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.13 (dd, J=9.0, 2.4Hz, 1H) 4.51 (dtd, J=9.6, 3.6, 2.4Hz, 1H)  
 5.35 (dd, J=8.4, 6.0Hz, 1H) 6.79 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.20 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.20-  
 7.34 (m, 5H)

製造例 595c)



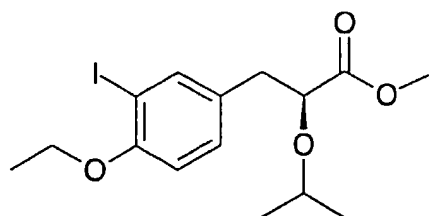
製造例 332c) と同様に (4S)-3-[(2S)-3-(4-エトキシフェニル)-2-イソプロポキシシクロパノイル]-4-ベンジル-1,3-オキサゾラン-2-オン 7.0g を加水分解し、メチル化し、2(S)-イソプロポキシ-3-(4-エトキシフェニル)-プロパン酸メチルエステ

ル 3.9g を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 0.95 (d, J=6.2Hz, 3H) 1.13 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.39 (t, J=7.2Hz, 3H)  
 2.87 (dd, J=13.7, 8.6Hz, 1H) 2.94 (dd, J=13.7, 5.2Hz, 1H) 3.48 (sept, J=6.2Hz, 1H)  
 3.71 (s, 3H) 4.01 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.02 (dd, J=8.6, 6.2Hz, 1H) 6.80 (d, J=8.0Hz, 2H)  
 7.13 (d, J=8.0Hz, 2H)

製造例 595d)

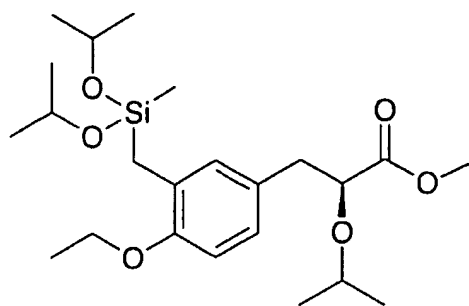


2 (S)-イソプロポキシ-3-(4-エトキシフェニル)-プロパン酸メチルエステル 3.9g のジクロロメタン (180ml) 溶液に硫酸銀 4.58g およびヨウ素 3.72g を加え、18 時間 攪拌した。反応液を酢酸エチル (500ml) : 水 (200ml) に注ぎ、過剰なヨウ素をチオ硫酸 ナトリウムでつぶした。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去 した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにて精製し (溶出溶媒 : ヘキサン -酢酸エチル)、2 (S)-イソプロポキシ-3-(4-エトキシ-3-ヨード-フェニル)-プロ パン酸メチルエステル 3.9g を黄色の油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 0.97 (d, J=6.1Hz, 3H) 1.15 (d, J=6.1Hz, 3H) 1.46 (t, J=6.9Hz, 3H)  
 2.83 (dd, J=13.6, 9.0Hz, 1H) 2.99 (dd, J=13.6, 6.9Hz, 1H) 3.48 (sept, J=6.1Hz, 1H)  
 3.72 (s, 3H) 3.99 (dd, J=9.0Hz, 1H) 4.06 (q, J=6.9Hz, 2H) 6.71 (d, J=8.5Hz, 1H)  
 7.15 (dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H) 7.67 (d, J=2.0Hz, 1H)

製造例 595e)



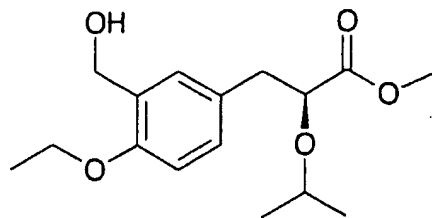
マグネシウム 0.43g、テトラヒドロフラン 1ml および 1,2-ジブロモエタンを加熱し、クロロメチル-ジイソプロポキシメチルシランを数滴加えた。溶液を 0℃まで冷却し、さらにシラン 3.7g のテトラヒドロフラン (30ml) 溶液を滴下した。30 分後この溶液を塩化亜鉛の 0.5M テトラヒドロフラン (35.5ml) 溶液に加え、30 分攪拌した後、2 (S)-イソプロポキシ-3- (4-エトキシ-3-ヨード-フェニル)-プロパン酸メチルエステル 3.9g のテトラヒドロフラン (50ml) 溶液およびジクロロフォスフィノフェロセンパラジウム 0.33g を加え、40 時間加熱還流した。同量の亜鉛試薬を加えた後、更に 16 時間加熱還流した。反応液を酢酸エチル (500ml) : 塩化アンモニウムの飽和水溶液 (300ml) に注ぎ、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにて精製し (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル)、2 (S)-イソプロポキシ-3- [(ジイソプロポキシメチル-メチル-シラン)-メチル]-4-エトキシ-フェニル]-プロパン酸メチルエステル 5.6g を黄色の油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 0.01 (s, 3H) 0.97 (d, J=6.2Hz, 3H) 1.13 (d, J=6.2Hz, 3H) 1.14 (d, J=6.2Hz, 6H)  
 1.17 (d, J=6.2Hz, 6H) 1.41 (t, J=7.0Hz, 3H) 2.15 (d, J=14.0Hz, 1H)  
 2.19 (d, J=14.0Hz, 1H) 2.82 (dd, J=13.6, 8.3Hz, 1H) 2.89 (dd, J=13.6, 5.5Hz, 1H)  
 3.48 (sept, J=6.2Hz, 1H) 3.70 (s, 3H) 3.98 (q, J=7.0Hz, 2H) 4.01 (dd, J=8.3, 5.5Hz, 1H)  
 4.13 (sept, J=6.2Hz, 1H) 6.67 (d, J=8.3Hz, 1H) 6.90 (dd, J=8.3, 2.2Hz, 1H)  
 6.98 (d, J=2.2Hz, 1H)

製造例 595f)



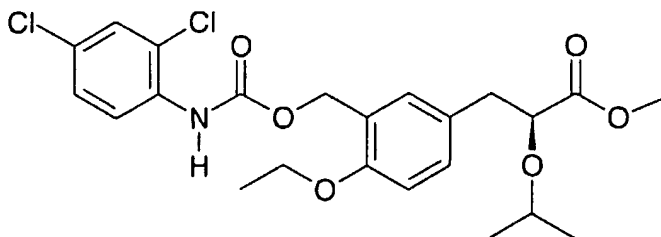


2 (S)-イソプロポキシ-3-[(4-エトキシ-3-ヒドロキシフェニル)-プロパン酸メチルエステル] 5.6g のテトラヒドロフラン (13ml) およびメタノール (13ml) 溶液にフッ化カリウム 0.75g、炭酸水素カリウム 1.30g および過酸化水素 30%水溶液 2.5ml を加え、24 時間攪拌した。チオ硫酸ナトリウム 3.0g を加え、酢酸エチル 200ml : 水 100ml に注ぎ、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにて精製し (溶出溶媒 : ヘキサン-酢酸エチル)、2 (S)-イソプロポキシ-3-(4-エトキシ-3-ヒドロキシメチル-フェニル)-プロパン酸メチルエステル 1.4g を無色の油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  : 0.97 (d,  $J=6.2\text{Hz}$ , 3H) 1.14 (d,  $J=6.2\text{Hz}$ , 3H) 1.43 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H)  
 2.43 (t,  $J=5.9\text{Hz}$ , 1H) 2.88 (dd,  $J=14.6, 9.0\text{Hz}$ , 1H) 2.95 (dd,  $J=14.6, 5.2\text{Hz}$ , 1H)  
 3.49 (sept,  $J=6.2\text{Hz}$ , 1H) 3.72 (s, 3H) 4.03 (dd,  $J=9.0, 5.2\text{Hz}$ , 1H) 4.07 (q,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H)  
 4.66 (d,  $J=5.9\text{Hz}$ , 1H) 6.78 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H) 7.11 (dd,  $J=8.2, 2.3\text{Hz}$ , 1H)  
 7.13 (d,  $J=2.3\text{Hz}$ , 1H)

製造例 595g)



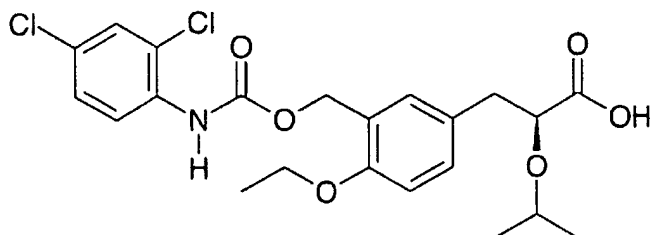
製造例 147c) と同様な条件で 2 (S)-イソプロポキシ-3-(4-エトキシ-3-ヒドロキシメチル-フェニル)-プロパン酸メチルエステル 2.5g と 2,4-ジクロロフェニルイソシ

アネート 1.9g を反応させ、2 (S)-3-[3-(2,4-ジクロロフェニル)カルバモイルオキシシメチル-4-エトキシ]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸メチルエステル 3.0g を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 0.96 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.13 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.41 (t, J=6.9Hz, 3H)  
 2.89 (dd, J=13.8, 9.0Hz, 1H) 2.95 (dd, J=13.8, 5.1Hz, 1H) 3.49 (sept, J=6.0Hz, 1H)  
 3.71 (s, 3H) 4.04 (d, J=9.0, 5.1Hz, 1H) 4.05 (q, J=6.9Hz, 2H) 5.26 (s, 2H)  
 6.81 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.15 (br. s, 1H) 7.17 (dd, J=8.4, 2.3Hz, 1H) 7.21-7.23 (m, 2H)  
 7.35 (d, J=2.3Hz, 1H) 8.18 (d, J=8.8Hz, 1H)

実施例 595h)

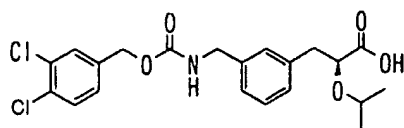


製造例 147d と同様に 2 (S)-3-[3-(2,4-ジクロロフェニル)カルバモイルオキシシメチル-4-エトキシ]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸メチルエステル 3.0g を加水分解し、2 (S)-3-[3-(2,4-ジクロロフェニル)カルバモイルオキシシメチル-4-エトキシ]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸 1.6g を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.04 (d, J=6.1Hz, 3H) 1.15 (d, J=6.1Hz, 3H) 1.41 (t, J=7.0Hz, 3H)  
 2.91 (dd, J=14.0, 7.9Hz, 1H) 3.08 (dd, J=14.0, 3.5Hz, 1H) 3.55 (sept, J=6.1Hz, 1H)  
 4.06z (q, J=7.0Hz, 2H) 4.09 (dd, J=6.1, 3.5Hz, 1H) 5.27 (s, 2H) 6.82 (d, J=8.3Hz, 1H)  
 7.16 (br. s, 1H) 7.17 (dd, J=8.3, 2.2Hz, 1H) 7.24 (dd, J=9.0, 2.2Hz, 1H) 7.25 (d, J=2.2Hz, 1H) 7.36 (d, J=2.2Hz, 1H) 8.17 (d, J=9.0Hz, 1H)

実施例 596. 3-[3-[(2,5-ジクロロベンジルオキシカルボニルアミノ)-メチル]]-フェニル]-2 (S)-イソプロポキシプロパン酸



3,4-ジクロロベンジルクロリドを用いて、実施例 332e) と同様に処理し、標記化合物を得た。

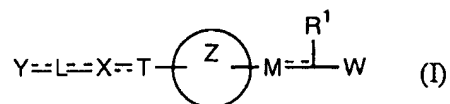
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.00 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H) 2.95 (dd,  $J=8.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H)  
 3.12 (dd,  $J=4.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.54 (Sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 4.12 (q,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H)  
 4.37 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 5.08 (s, 2H) 5.10 (br, 1H) 7.12-7.22 (m, 4H) 7.25-7.29 (m, 1H) 7.41-7.47 (m, 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 462 ( $\text{MNa}^+$ )

## 請求の範囲

1. 一般式で表されるカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物。

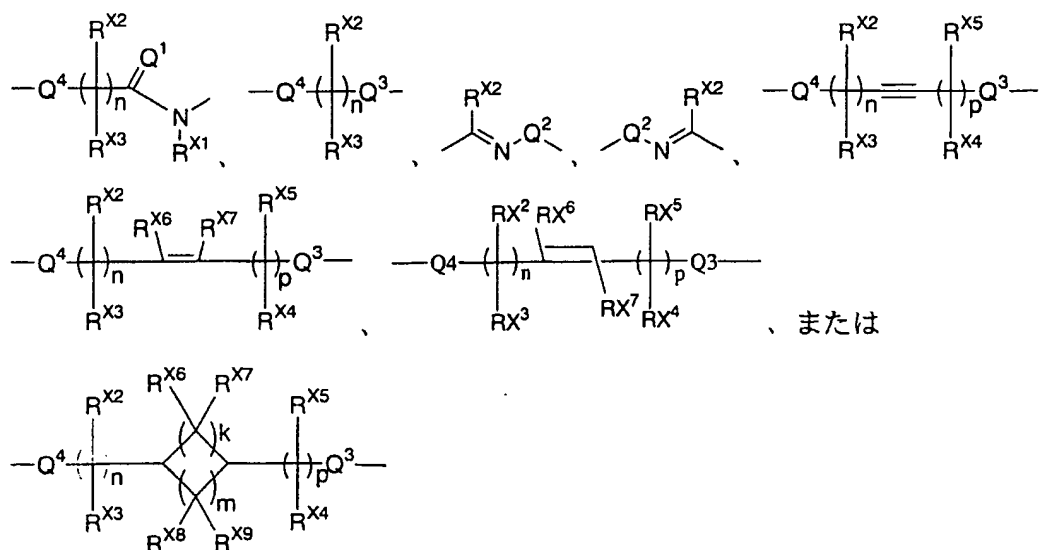


式中R<sup>1</sup>は水素原子、水酸基、ハロゲン、カルボキシ基、またはそれぞれ1以上の置換基を有していてもよい、炭素数1ないし6のアルキル基、炭素数1ないし6のアルコキシ基、炭素数1ないし6のアルキルチオ基、炭素数1ないし6のヒドロキシアリル基、炭素数1ないし6のヒドロキシアリコキシ基、炭素数1ないし6のヒドロキシアリルチオ基、炭素数1ないし6のアミノアリル基、炭素数1ないし6のアミノアリコキシ基、炭素数1ないし6のアミノアリルチオ基、炭素数1ないし6のハロゲン化アリル基、炭素数1ないし6のハロゲン化アリコキシ基、炭素数1ないし6のハロゲン化アリルチオ基、炭素数2ないし12のアリコキシアリル基、炭素数2ないし12のアリコキシアリコキシ基、炭素数2ないし12のアリコキシアリルチオ基、炭素数3ないし7のシクロアリル基、炭素数3ないし7のシクロアリルオキシ基、炭素数4ないし13のシクロアリルオキシ基、炭素数3ないし7のシクロアリルチオ基、炭素数2ないし6のアリニル基、炭素数2ないし6のアリニルオキシ基、炭素数2ないし6のアリニルチオ基、炭素数2ないし6のアリニル基、炭素数2ないし6のアリニルオキシ基、炭素数2ないし6のアリニルチオ基、炭素数6ないし12のアリール基、炭素数6ないし12のアリールオキシ基、炭素数6ないし12のアリールチオ基、炭素数7ないし18のアリールアリール基、炭素数7ないし18のアリールアリールオキシ基、炭素数7ないし18のアリールアリールチオ基、炭素数7ないし18のアリールアリール基、炭素数7ないし18のアリールアリールオキシ基もしくは炭素数7ないし18のアリールアリールチオ基を；Lは単結合、またはそれぞれ1以上の置換基を有していてもよい、炭素数1ないし6のアルキレン基、炭素数2ないし6のアリニレン基もしくは炭素数2ないし6のアリニレン基を；Mは単結合、またはそれぞれ1

以上の置換基を有していてもよい、炭素数 1 ないし 6 のアルキレン基、炭素数 2 ないし 6 のアルケニレン基もしくは炭素数 2 ないし 6 のアルキニレン基を；T は単結合、またはそれぞれ 1 以上の置換基を有していてもよい、炭素数 1 ないし 3 のアルキレン基、炭素数 2 ないし 3 のアルケニレン基もしくは炭素数 2 ないし 3 のアルキニレン基を；W はカルボキシ基を；

---

は、単結合、または二重結合を；X は単結合、酸素原子、 $-NR^{X1}CQ^1O-$ （ここで  $Q^1$  は酸素原子または硫黄原子を、 $R^{X1}$  は水素原子、ホルミル基、またはそれぞれ 1 以上の置換を有していてもよい、炭素数 1 ないし 6 のアルキル基、炭素数 1 ないし 6 のハイドロキシアルキル基、炭素数 1 ないし 6 のアミノアルキル基、炭素数 1 ないし 6 のハロゲン化アルキル基、炭素数 2 ないし 12 のアルコキシアルキル基、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル基、炭素数 2 ないし 6 のアルケニル基、炭素数 2 ないし 6 のアルキニル基、炭素数 6 ないし 12 のアリール基、炭素数 7 ないし 18 のアルキルアリール基、炭素数 7 ないし 18 のアラールキル基、炭素数 2 ないし 7 の脂肪族アシル基、もしくは炭素数 7 ないし 19 の芳香族アシル基をそれぞれ示す）、 $-OCQ^1NR^{X1}-$ （ $Q^1$  および  $R^{X1}$  はそれぞれ前記定義に同じ基を示す）、 $-CQ^1NR^{X1}O-$ （ $Q^1$  および  $R^{X1}$  はそれぞれ前記定義に同じ基を示す）、 $ONR^{X1}CQ^1-$ （ $Q^1$  および  $R^{X1}$  はそれぞれ前記定義に同じ基を示す）、 $-Q^2SO_2-$ （ここで  $Q^2$  は酸素原子、または  $-NR^{X10}-$ （ここで  $R^{X10}$  は水素原子、ホルミル基、またはそれぞれ 1 以上の置換を有していてもよい、炭素数 1 ないし 6 のアルキル基、炭素数 1 ないし 6 のハイドロキシアルキル基、炭素数 1 ないし 6 のアミノアルキル基、炭素数 1 ないし 6 のハロゲン化アルキル基、炭素数 2 ないし 12 のアルコキシアルキル基、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル基、炭素数 2 ないし 6 のアルケニル基、炭素数 2 ないし 6 のアルキニル基、炭素数 6 ないし 12 のアリール基、炭素数 7 ないし 18 のアルキルアリール基、炭素数 7 ないし 18 のアラールキル基、炭素数 2 ないし 7 の脂肪族アシル基、もしくは炭素数 7 ないし 19 の芳香族アシル基を示す））、 $-SO_2Q^2-$ （ $Q^2$  は前記定義に同じ基を示す）でそれぞれ示される基、一般式



(ここで  $Q^1$ 、 $Q^2$  および  $R^{X1}$  はそれぞれ前記定義に同じ基を、 $k$  は 0 ないし 5 を、 $m$  は 1 ないし 5 を、 $n$  および  $p$  はそれぞれ同一または異なっているいてもよく 1 ないし 5 を、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{X4}$ 、 $R^{X5}$ 、 $R^{X6}$ 、 $R^{X7}$ 、 $R^{X8}$  および  $R^{X9}$  は、それぞれ同一または異なっているいてもよい水素原子、水酸基、ハロゲン、 $-N(R^{X11})R^{X12}-$  (ここで  $R^{X11}$  および  $R^{X12}$  はそれぞれ同一または異なっているいてもよい水素原子、ホルミル基、またはそれぞれ 1 以上の置換を有しているてもよい、炭素数 1 ないし 6 のアルキル基、炭素数 1 ないし 6 のハイドロキシアルキル基、炭素数 1 ないし 6 のアミノアルキル基、炭素数 1 ないし 6 のハロゲン化アルキル基、炭素数 2 ないし 12 のアルコキシアルキル基、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル基、炭素数 2 ないし 6 のアルケニル基、炭素数 2 ないし 6 のアルキニル基、炭素数 6 ないし 12 のアリール基、炭素数 7 ないし 18 のアルキルアリール基、炭素数 7 ないし 18 のアラルキル基、炭素数 2 ないし 7 の脂肪族アシル基、もしくは炭素数 7 ないし 19 の芳香族アシル基を示す)、

またはそれぞれ 1 以上の置換基を有していてもよい、炭素数 1 ないし 6 のアルキル基、炭素数 1 ないし 6 のアルコキシ基、炭素数 1 ないし 6 のアルキルチオ基、炭素数 1 ないし 6 のヒドロキシアリル基、炭素数 1 ないし 6 のヒドロキシアリコキシ基、炭素数 1 ないし 6 のヒドロキシアリルチオ基、炭素数 1 ないし 6 のアミノアリル基、炭素数 1 ないし 6 のアミノアリコキシ基、炭素数 1 ないし 6 のアミノアリルチオ基、炭素数 1 ないし 6 のハロゲン化アリル基、炭素数 1 ないし

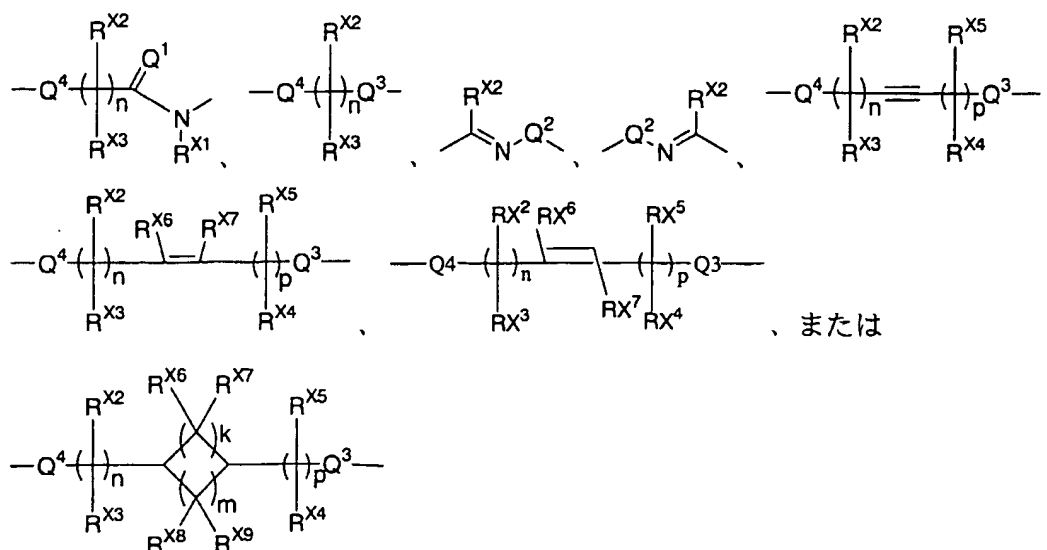
6 のハロゲン化アルコキシ基、炭素数 1 ないし 6 のハロゲン化アルキルチオ基、炭素数 2 ないし 12 のアルコシアルキル基、炭素数 2 ないし 12 のアルコシアルコキシ基、炭素数 2 ないし 12 のアルコシアルキルチオ基、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル基、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキルオキシ基、炭素数 4 ないし 13 のシクロアルキルアルキルオキシ基、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキルチオ基、炭素数 2 ないし 6 のアルケニル基、炭素数 2 ないし 6 のアルケニルオキシ基、炭素数 2 ないし 6 のアルケニルチオ基、炭素数 2 ないし 6 のアルキニル基、炭素数 2 ないし 6 のアルキニルオキシ基、炭素数 2 ないし 6 のアルキニルチオ基、炭素数 6 ないし 12 のアリール基、炭素数 6 ないし 12 のアリールオキシ基、炭素数 6 ないし 12 のアリールチオ基、炭素数 7 ないし 18 のアルキルアリール基、炭素数 7 ないし 18 のアルキルアリールオキシ基、炭素数 7 ないし 18 のアルキルアリールチオ基、炭素数 7 ないし 18 のアラルキル基、炭素数 7 ないし 18 のアラルキルオキシ基もしくは炭素数 7 ないし 18 のアラルキルチオ基を示す（ただし、 $R^{X2}$  と  $R^{X3}$ 、及び／又は  $R^{X4}$  と  $R^{X5}$  は一緒になって環を構成していてもよい。）。 $Q^3$  および  $Q^4$  はそれぞれ同一または異なってもよい酸素原子、(O) S (O)、または  $NR^{X10}$  を示す（ $NR^{X10}$  は前記定義と同じ基を示す）でそれぞれ示される基を；

Y は 1 以上の置換基を有していてもよく、1 以上のヘテロ原子を有していてもよい、5-14 員芳香族基、または炭素数 3 ないし 7 の脂環式炭化水素基を；

環 Z は 1 から 4 の置換基を有していてもよく、1 以上のヘテロ原子を有していてもよく環の一部が飽和されていてもよい 5-14 員芳香族基を示す。

2. 一般式 (I) において、Y が、1 から 4 の置換基を有していてもよく、1 以上のヘテロ原子を有していてもよい 5-14 員芳香族基である請求項 1 記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物。

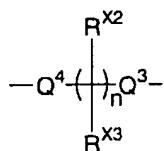
3. 一般式 (I) において、X が、 $-NR^{X1}CQ^1O-$ （ここで  $Q^1$  および  $R^{X1}$  それぞれ前記定義に同じ基を示す）、 $-OCQ^1NR^{X1}-$ （ $Q^1$  および  $R^{X1}$  はそれぞれ前記定義に同じ基を示す）、 $-CQ^1NR^{X1}O-$ （ $Q^1$  および  $R^{X1}$  はそれぞれ前記定義に同じ基を示す）、 $ONR^{X1}CQ^1-$ （ $Q^1$  および  $R^{X1}$  はそれぞれ前記定義に同じ基を示す）、 $-Q^2SO_2-$ （ここで  $Q^2$  は前記定義に同じ基を示す）、 $-SO_2Q^2-$ （ $Q^2$  は前記定義に同じ基を示す）でそれぞれ示される基、一般式



(ここで  $\text{Q}^1$ 、 $\text{Q}^2$ 、 $k$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $p$ 、 $\text{R}^{\text{X}2}$ 、 $\text{R}^{\text{X}3}$ 、 $\text{R}^{\text{X}4}$ 、 $\text{R}^{\text{X}5}$ 、 $\text{R}^{\text{X}6}$ 、 $\text{R}^{\text{X}7}$ 、 $\text{R}^{\text{X}8}$  および  $\text{R}^{\text{X}9}$  は、それぞれ前記定義と同じ基を示す)である請求項 1 又は 2 記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物。

4. 一般式 (I) において、 $\text{X}$  が、 $-\text{NR}^{\text{X}1}\text{CQ}^1\text{O}-$  (ここで  $\text{Q}^1$  および  $\text{R}^{\text{X}1}$  それぞれ前記定義と同じ基を示す)、 $-\text{OCQ}^1\text{NR}^{\text{X}1}-$  ( $\text{Q}^1$  および  $\text{R}^{\text{X}1}$  はそれぞれ前記定義と同じ基を示す)である請求項 1 ないし 3 のいずれか 1 項記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物。

5. 一般式 (I) において、 $\text{X}$  が一般式



(ここで  $n$ 、 $\text{Q}^3$ 、 $\text{Q}^4$ 、 $\text{R}^{\text{X}2}$  および  $\text{R}^{\text{X}3}$  はそれぞれ前記定義と同じ基を示す)で示される基である請求項 1 ないし 3 のいずれか 1 項記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物。

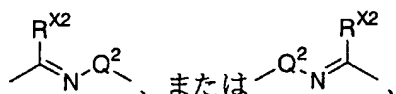
6. 一般式 (I) において、 $\text{L}$  が単結合、または 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 1 ないし 6 のアルキレン基であり、 $\text{X}$  が単結合、または酸素原子であり、 $\text{T}$  が 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 2 ないし 6 のアルキニレン基である請求項 1 記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物。



物。

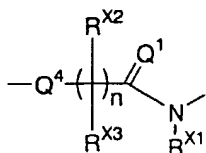
7. 一般式 (I) において、L が 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 2 ないし 6 のアルキニレン基であり、X が単結合、または酸素原子であり、T が単結合、または 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 1 ないし 6 のアルキレン基である請求項 1 記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物。

8. 一般式 (I) において、X が一般式



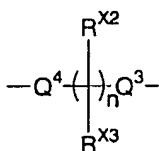
(ここで Q<sup>2</sup> および R<sup>X2</sup> は前記定義に同じ基を示す) である請求項 1 記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物。

9. 一般式 (I) において、X が一般式



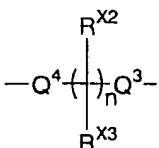
(ここで n、Q<sup>1</sup>、Q<sup>4</sup>、R<sup>X1</sup>、R<sup>X2</sup>、R<sup>X3</sup> は前記定義に同じ基を示す) である請求項 1 記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物。

10. 一般式 (I) において、X が一般式



(ここで Q<sup>3</sup> および Q<sup>4</sup> は酸素原子を、n、R<sup>X2</sup> および R<sup>X3</sup> はそれぞれ前記定義に同じ基を示す) で示される基である請求項 1 記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物。

11. 一般式 (I) において、X が一般式

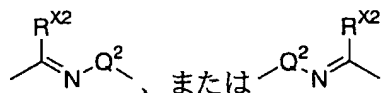


(ここで Q<sup>3</sup> および Q<sup>4</sup> は酸素原子を、n は 2 ないし 5 を、R<sup>X2</sup> および R<sup>X3</sup> はそれぞれ前

記定義に同じ基を示す。ただし  $R^{X2}$  および  $R^{X3}$  のうちいずれか 1 つは必ず水素原子以外の基である) で示される基であり、L は単結合、または 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 1 ないし 3 のアルキレン基であり、T は単結合、または 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 1 ないし 3 のアルキレン基である請求項 10 記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物。

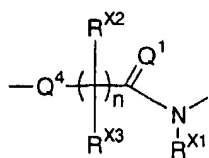
12. 一般式 (I) において、X が一般式  $-NR^{X1}CQ^1O-$  (ここで  $Q^1$  は酸素原子を、 $R^{X1}$  は前記定義に同じ基を示す)、または  $-OCQ^1NR^{X1}-$  ( $Q^1$  は酸素原子を、 $R^{X1}$  は前記定義に同じ基を示す) であり、L は単結合、または 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 1 ないし 3 のアルキレン基であり、T は単結合、または 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 1 ないし 3 のアルキレン基である請求項 4 記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物。

13. 一般式 (I) において、X が一般式



( $Q^2$  は酸素原子を、 $R^{X2}$  は前記定義に同じ基を示す) であり、L は単結合、または 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 1 ないし 3 のアルキレン基であり、T は単結合、または 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 1 ないし 3 のアルキレン基である請求項 8 記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物。

14. 一般式 (I) において、X が一般式



( $Q^1$ 、 $Q^4$  は酸素原子を、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$  はそれぞれ前記定義に同じ基を、n は 1 ないし 5 を示す) であり、L は単結合、または 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 1 ないし 3 のアルキレン基であり、T は単結合、または 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 1 ないし 3 のアルキレン基である請求項 9 記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物。

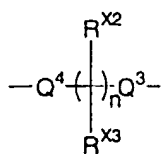
15. 一般式 (I) において、X が  $-Q^2SO_2-$ 、または  $-SO_2Q^2-$  ( $Q^2$  は酸素原子を示す) であり、L は単結合、または 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 1 ないし 3 のアルキレン基であり、T は単結合、または 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 1 ないし 3 のアルキレン基である請求項 3 記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物。

16. 一般式 (I) において、X が  $-CQ^1NR^{X1}O-$ 、または  $ONR^{X1}CQ^1-$  ( $Q^1$  は酸素原子を、 $R^{X1}$  は前記定義に同じ基を示す) であり、L は単結合、または 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 1 ないし 3 のアルキレン基であり、T は単結合、または 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 1 ないし 3 のアルキレン基である請求項 3 記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物。

17. 一般式 (I) において、M が炭素数 1 ないし 6 のアルキレン基であり、 $R^1$  はカルボキシ基、またはそれぞれ 1 以上の置換基を有していてもよい、炭素数 1 ないし 6 のアルキル基、炭素数 1 ないし 6 のアルコキシ基、炭素数 1 ないし 6 のアラルキルチオ基、炭素数 6 から 12 のアリールオキシ基、または炭素数 7 から 18 のアラルキルオキシ基である請求項 11 記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物。

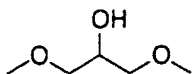
18. 一般式 (I) において、環 Z が 1 から 4 の置換基を有していてもよい 1, 3-フェニレン基である請求項 17 記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物。

19. 一般式 (I) において、X が一般式



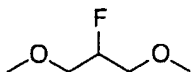
(ここで  $Q^3$  および  $Q^4$  は酸素原子を、n は 3 ないし 5 を、 $R^{X2}$  および  $R^{X3}$  は水素原子、ヒドロキシ基、またはフッ素原子である。ただし  $R^{X2}$  および  $R^{X3}$  のうちいずれか 1 つは必ず水素原子以外の基である) で示される基である請求項 11 又は 18 記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物。

20. 一般式 (I) において、X が一般式



である請求項 19 記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物。

21. 一般式 (I) において、X が



である請求項 19 記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物。

22. 一般式 (I) において、M がメチレン基であり、R<sup>1</sup> は 1 以上の置換基を有していてもよい、炭素数 1 ないし 6 のアルコキシ基である請求項 19 ないし 21 のいずれか一項記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物。

23. 一般式 (I) において、M が炭素数 1 ないし 6 のアルキレン基であり、R<sup>1</sup> はカルボキシル基、またはそれぞれ 1 以上の置換基を有していてもよい、炭素数 1 ないし 6 のアルキル基、炭素数 1 ないし 6 のアルコキシ基、炭素数 1 ないし 6 のアルキルチオ基、炭素数 6 から 12 のアリールオキシ基、または炭素数 7 から 18 のアラルキルオキシ基である請求項 12 記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物。

24. 一般式 (I) において、L は 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 1 ないし 3 のアルキレン基であり、T は 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 1 ないし 3 のアルキレン基である請求項 23 記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物。

25. 一般式 (I) において、環 Z が 1 から 4 の置換基を有していてもよい 1, 3-フェニレン基である請求項 24 記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物。

26. 一般式 (I) において、M がメチレン基であり、R<sup>1</sup> は 1 以上の置換基を有していてもよい、炭素数 1 ないし 6 のアルコキシ基である請求項 25 記載のカルボ

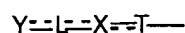
ン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物。

27. 一般式 (I) において、M が炭素数 1 ないし 6 のアルキレン基であり、R<sup>1</sup> はカルボキシ基、またはそれぞれ 1 以上の置換基を有していてもよい、炭素数 1 ないし 6 のアルキル基、炭素数 1 ないし 6 のアルコキシ基、炭素数 1 ないし 6 のアルキルチオ基、炭素数 6 から 12 のアリールオキシ基、または炭素数 7 から 18 のアラルキルオキシ基である請求項 6、7、13、14、15、16 のいずれか 1 項記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物。

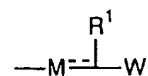
28. 一般式 (I) において、Y が、1 から 2 の置換基を有していても良いフェニル基である請求項 11 ないし 27 のいずれか 1 項記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物。

29. 一般式 (I) において、

一般式



(ここで式中の記号は前記定義に同じ基を示す) で示される基と、一般式



(ここで式中の記号は前記定義に同じ基を示す) で示される基が、環 7 上で 2 ないし 8 個の原子を介して互いに結合している請求項 1 記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物。

30. 一般式 (I) で表される化合物が、

- (1) 2-イソプロポキシ-3-[3-[3-(2,4-ジクロロフェニル)-2-プロピニル]オキシフェニル]プロパン酸
- (2) 3-3-[3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-ヒドロキシ-1-メチル-2-プロピニル]フェニル-2-イソプロポキシプロパン酸
- (3) 2-イソプロポキシ-3-[3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシエタニミドイル)フェニル]プロパン酸
- (4) 2-エトキシ-3-[3-[2-([4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル)オキシ]エチル]フェニル]プロパン酸

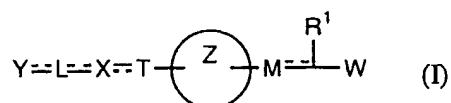
- (5) 3-[3-[3-(4-クロロ-2-シアノ-フェノキシ)-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-フェニル]-2-イソプロポキシ-プロパン酸
- (6) 2-イソプロポキシ-3-[3-[1-[[4-トリフルオロメトキシベンジル]オキシ]カルボニル]アミノ]メチル]フェニル]プロパン酸
- (7) 3-[3-[3-(2,4-ジクロロ-フェノキシ)-2(S)-ヒドロキシ-プロポキシ]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシプロパン酸
- (8) 3-[3-[3-(4-クロロ-2-シアノ-フェノキシ)-2(S)-ヒドロキシ-プロポキシ]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸
- (9) 3-[3-[2(S)-ヒドロキシ-3-[3-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-フェノキシ]-プロポキシ]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸
- (10) 3-[3-[2(R)-ヒドロキシ-3-[4-クロロフェノキシ]-プロポキシ]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸
- (11) 3-[3-[2(S)-ヒドロキシ-3-[2,4-ジメチルフェノキシ]-プロポキシ]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸
- (12) 3-[3-[2(S)-ヒドロキシ-3-[4-クロロ-2-フルオロフェノキシ]-プロポキシ]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸
- (13) 3-[3-[3-(2,4-ジクロロ-フェノキシ)-2(R)-ヒドロキシ-プロポキシ]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシプロパン酸
- (14) 3-[3-[3-(4-クロロ-2-シアノ-フェノキシ)-2(R)-ヒドロキシ-プロポキシ]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸
- (15) 3-[3-[2(R)-ヒドロキシ-3-[2,4-ジメチルフェノキシ]-プロポキシ]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸
- (16) 3-[3-[3-(2,4-ジクロロ-フェノキシ)-2(R)-フルオロ-プロポキシ]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸
- (17) 3-[3-[3-(4-クロロ-フェノキシ)-2(S)-フルオロ-プロポキシ]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸
- (18) 3-[3-[3-(4-クロロ-2-シアノ-フェノキシ)-2(R)-フルオロ-プロポキシ]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシ-プロパン酸

- (19) 3-[3-[3-(2,4-ジクロロ-フェノキシ)-2 (S)-フルオロ-プロポキシ]-フェニル]-2 (S)-イソプロポキシ-プロパン酸
- (20) 3-[3-[3-(4-クロロ-フェノキシ)-2 (R)-フルオロ-プロポキシ]-フェニル]-2 (S)-イソプロポキシ-プロパン酸
- (21) 3-[3-[3-(4-クロロ-2-シアノ-フェノキシ)-2 (S)-フルオロ-プロポキシ]-フェニル]-2 (S)-イソプロポキシ-プロパン酸
- (22) 3-[3-[3-(2,4-ジメチル-フェノキシ)-2 (S)-フルオロ-プロポキシ]-フェニル]-2 (S)-イソプロポキシ-プロパン酸
- (23) 2 (S)-イソプロポキシ-3-[3-[(4-トリフルオロメチル-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-メチル]-フェニル]-プロパン酸
- (24) 2 (S)-イソプロポキシ-3-[3-[(3-トリフルオロメチル-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-メチル]-フェニル]-プロパン酸
- (25) 2 (S)-イソプロポキシ-3-[3-[(4-トリフルオロメトキシ-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-メチル]-フェニル]-プロパン酸
- (26) 3-[3-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-ベンジルオキシカルボニルアミノ]-メチル]-フェニル]-2 (S)-イソプロポキシ-プロパン酸
- (27) 3-[3-[2,5-ジクロロ-ベンジルオキシカルボニルアミノ]-メチル]-フェニル]-2 (S)-イソプロポキシ-プロパン酸
- (28) 3-[3-[4-エトキシ-ベンジルオキシカルボニルアミノ]-メチル]-フェニル]-2 (S)-イソプロポキシ-プロパン酸
- (29) 3-[3-[3-トリフルオロメトキシ-ベンジルオキシカルボニルアミノ]-メチル]-フェニル]-2 (S)-イソプロポキシ-プロパン酸
- (30) 3-[3-[2-(4-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-メチル]-フェニル]-2 (S)-イソプロポキシ-プロパン酸
- (31) 2 (S)-イソプロポキシ-3-[3-[(キノリン-2-イルメトキシカルボニルアミノ)-メチル]-フェニル]-プロパン酸
- (32) 3-[3-[3-(2,4-ジクロロフェニル)カルバモイルオキシメチル-4-エトキシ]フェニル]-2-イソプロポキシ-プロパン酸

- (33) 3-(4-[5-(ベンゾ[1,3]ジオキソリル)]カルバモイルオキシメチル]フェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸
- (34) 3-[3-[3-(2,4-ジクロロフェノキシ)-1-プロピニル]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシプロパン酸
- (35) 3-[3-[3-(2,4-ジクロロフェニル)-2-プロピニルオキシ]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシプロパン酸
- (36) 3-[3-[3-(4-クロロフェニル)-2-プロピニルオキシ]-フェニル]-2(S)-イソプロポキシプロパン酸
- (37) 2(S)-3-[3-(2,4-ジクロロフェニル)カルバモイルオキシメチル-4-エトキシ]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸
- (38) 3-[3-[2-(4-クロロフェノキシ)アセチルアミノ]-4-エトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸
- (39) 3-[3-[2-(2,4-ジクロロフェノキシ)アセチルアミノ]-4-エトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸、及び
- (40) 3-[4-[3-(4-クロロ-2-シアノフェノキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ]フェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸

から選ばれた一種である請求項1記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物。

31. 一般式で表されるカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物からなる医薬。



式中R<sup>1</sup>は水素原子、水酸基、ハロゲン、カルボキシル基、またはそれぞれ1以上の置換基を有していてもよい、炭素数1ないし6のアルキル基、炭素数1ないし6のアルコキシ基、炭素数1ないし6のアルキルチオ基、炭素数1ないし6のヒドロキシアリル基、炭素数1ないし6のヒドロキシアリルチオ基、炭素数1ないし6のアミノアルキル基、炭素数1ないし6のアミノアルコキシ基、炭素数1ないし6のアミノアルキルチオ基、

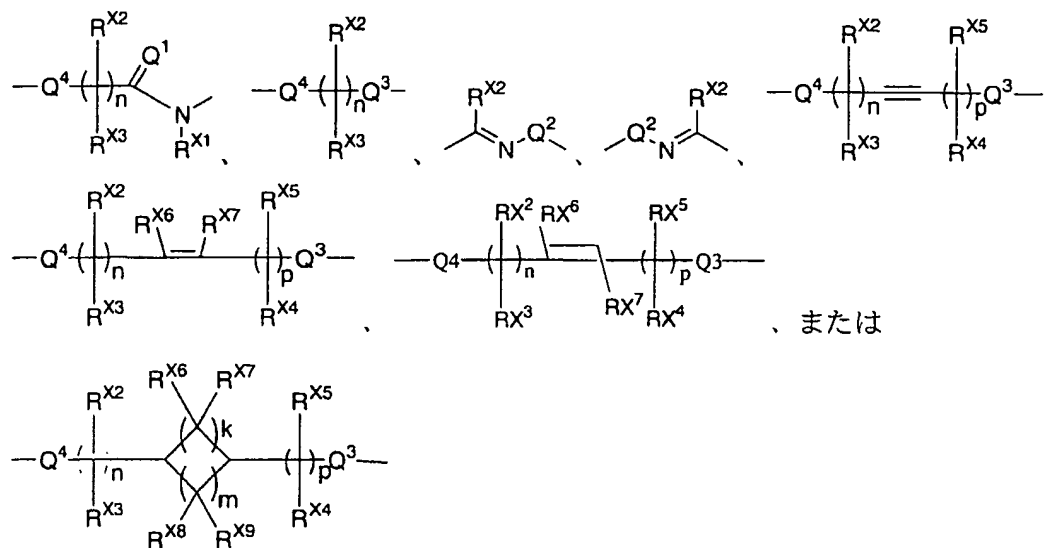


炭素数 1 ないし 6 のハロゲン化アルキル基、炭素数 1 ないし 6 のハロゲン化アルコキシ基、炭素数 1 ないし 6 のハロゲン化アルキルチオ基、炭素数 2 ないし 12 のアルコキシアルキル基、炭素数 2 ないし 12 のアルコキシアルコキシ基、炭素数 2 ないし 12 のアルコキシアルキルチオ基、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル基、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキルオキシ基、炭素数 4 ないし 13 のシクロアルキルアルキルオキシ基、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキルチオ基、炭素数 2 ないし 6 のアルケニル基、炭素数 2 ないし 6 のアルケニルオキシ基、炭素数 2 ないし 6 のアルケニルチオ基、炭素数 2 ないし 6 のアルキニル基、炭素数 2 ないし 6 のアルキニルオキシ基、炭素数 2 ないし 6 のアルキニルチオ基、炭素数 6 ないし 12 のアリール基、炭素数 6 ないし 12 のアリールオキシ基、炭素数 6 ないし 12 のアリールチオ基、炭素数 7 ないし 18 のアルキルアリール基、炭素数 7 ないし 18 のアルキルアリールオキシ基、炭素数 7 ないし 18 のアルキルアリールチオ基、炭素数 7 ないし 18 のアラルキル基、炭素数 7 ないし 18 のアラルキルオキシ基もしくは炭素数 7 ないし 18 のアラルキルチオ基を；L は単結合、またはそれぞれ 1 以上の置換基を有していてもよい、炭素数 1 ないし 6 のアルキレン基、炭素数 2 ないし 6 のアルケニレン基もしくは炭素数 2 ないし 6 のアルキニレン基を；M は単結合、またはそれぞれ 1 以上の置換基を有していてもよい、炭素数 1 ないし 6 のアルキレン基、炭素数 2 ないし 6 のアルケニレン基もしくは炭素数 2 ないし 6 のアルキニレン基を；T は単結合、またはそれぞれ 1 以上の置換基を有していてもよい、炭素数 1 ないし 3 のアルキレン基、炭素数 2 ないし 3 のアルケニレン基もしくは炭素数 2 ないし 3 のアルキニレン基を；W はカルボキシ基を；

ニニ

は、単結合、または二重結合を；X は単結合、酸素原子、 $-NR^{XI}CQ^{I}O-$ （ここで  $Q^I$  は酸素原子または硫黄原子を、 $R^{XI}$  は水素原子、ホルミル基、またはそれぞれ 1 以上の置換を有していてもよい、炭素数 1 ないし 6 のアルキル基、炭素数 1 ないし 6 のヒドロキシアルキル基、炭素数 1 ないし 6 のアミノアルキル基、炭素数 1 ないし 6 のハロゲン化アルキル基、炭素数 2 ないし 12 のアルコキシアルキル基、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル基、炭素数 2 ないし 6 のアルケニル基、炭素数 2 ないし 6

のアルキニル基、炭素数 6 ないし 12 のアリール基、炭素数 7 ないし 18 のアルキルアリール基、炭素数 7 ないし 18 のアラルキル基、炭素数 2 ないし 7 の脂肪族アシル基、もしくは炭素数 7 ないし 19 の芳香族アシル基をそれぞれ示す)、 $-OCQ^1NR^{X1}-$  ( $Q^1$  および  $R^{X1}$  はそれぞれ前記定義に同じ基を示す)、 $-CQ^1NR^{X1}O-$  ( $Q^1$  および  $R^{X1}$  はそれぞれ前記定義に同じ基を示す)、 $ONR^{X1}CQ^1-$  ( $Q^1$  および  $R^{X1}$  はそれぞれ前記定義に同じ基を示す)、 $-Q^2SO_2-$  (ここで  $Q^2$  は酸素原子、または  $-NR^{X10}-$  (ここで  $R^{X10}$  は水素原子、ホルミル基、またはそれぞれ 1 以上の置換を有していても良い、炭素数 1 ないし 6 のアルキル基、炭素数 1 ないし 6 のハイドロキシアルキル基、炭素数 1 ないし 6 のアミノアルキル基、炭素数 1 ないし 6 のハロゲン化アルキル基、炭素数 2 ないし 12 のアルコキシアルキル基、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル基、炭素数 2 ないし 6 のアルケニル基、炭素数 2 ないし 6 のアルキニル基、炭素数 6 ないし 12 のアリール基、炭素数 7 ないし 18 のアルキルアリール基、炭素数 7 ないし 18 のアラルキル基、炭素数 2 ないし 7 の脂肪族アシル基、もしくは炭素数 7 ないし 19 の芳香族アシル基を示す))  $-SO_2Q^2-$  ( $Q^2$  は前記定義に同じ基を示す) でそれぞれ示される基、一般式



(ここで  $Q^1$ ,  $Q^2$  および  $R^{X^1}$  はそれぞれ前記定義に同じ基を、 $k$  は 0 ないし 5 を、 $m$  は 1 ないし 5 を、 $n$  および  $p$  はそれぞれ同一または異なってもよく 1 ないし 5 を、 $R^{X^2}$ ,  $R^{X^3}$ ,  $R^{X^4}$ ,  $R^{X^5}$ ,  $R^{X^6}$ ,  $R^{X^7}$ ,  $R^{X^8}$  および  $R^{X^9}$  は、それぞれ同一または異なってもよい水素

原子、水酸基、ハロゲン、 $-N(R^{X11})R^{X12}-$  (ここで  $R^{X11}$  および  $R^{X12}$  はそれぞれ同一または異なっているいてもよい水素原子、ホルミル基、またはそれぞれ1以上の置換を有しているてもよい、炭素数1ないし6のアルキル基、炭素数1ないし6のヒドロキシアルキル基、炭素数1ないし6のアミノアルキル基、炭素数1ないし6のハロゲン化アルキル基、炭素数2ないし12のアルコキシアルキル基、炭素数3ないし7のシクロアルキル基、炭素数2ないし6のアルケニル基、炭素数2ないし6のアルキニル基、炭素数6ないし12のアリール基、炭素数7ないし18のアルキルアリール基、炭素数7ないし18のアラルキル基、炭素数2ないし7の脂肪族アシル基、もしくは炭素数7ないし19の芳香族アシル基を示す)、

またはそれぞれ1以上の置換基を有しているてもよい、炭素数1ないし6のアルキル基、炭素数1ないし6のアルコキシ基、炭素数1ないし6のアルキルチオ基、炭素数1ないし6のヒドロキシアルキル基、炭素数1ないし6のヒドロキシアルコキシ基、炭素数1ないし6のヒドロキシアルキルチオ基、炭素数1ないし6のアミノアルキル基、炭素数1ないし6のアミノアルコキシ基、炭素数1ないし6のアミノアルキルチオ基、炭素数1ないし6のハロゲン化アルキル基、炭素数1ないし6のハロゲン化アルコキシ基、炭素数1ないし6のハロゲン化アルキルチオ基、炭素数2ないし12のアルコキシアルキル基、炭素数2ないし12のアルコキシアルコキシ基、炭素数2ないし12のアルコキシアルキルチオ基、炭素数3ないし7のシクロアルキル基、炭素数3ないし7のシクロアルキルオキシ基、炭素数4ないし13のシクロアルキルアルキルオキシ基、炭素数3ないし7のシクロアルキルチオ基、炭素数2ないし6のアルケニル基、炭素数2ないし6のアルケニルオキシ基、炭素数2ないし6のアルケニルチオ基、炭素数2ないし6のアルキニル基、炭素数2ないし6のアルキニルオキシ基、炭素数2ないし6のアルキニルチオ基、炭素数6ないし12のアリール基、炭素数6ないし12のアリールオキシ基、炭素数6ないし12のアリールチオ基、炭素数7ないし18のアルキルアリール基、炭素数7ないし18のアルキルアリールオキシ基、炭素数7ないし18のアルキルアリールチオ基、炭素数7ないし18のアラルキル基、炭素数7ないし18のアラルキルオキシ基もしくは炭素数7ないし18のアラルキルチオ基を示す (ただし、 $R^{X2}$  と  $R^{X3}$ 、及び/又は  $R^{X4}$

と  $R^{X5}$  は一緒になって環を構成していてもよい。)。 $Q^3$  および  $Q^4$  はそれぞれ同一または異なってもよい酸素原子、(0) S (0)、または  $NR^{X10}$  を示す ( $NR^{X10}$  は前記定義と同じ基を示す) ) でそれぞれ示される基を;

Y は 1 以上の置換基を有していてもよく、1 以上のヘテロ原子を有していてもよい、5-14 員芳香族基、または炭素数 3 ないし 7 の脂環式炭化水素基を;

環 Z は 1 から 4 の置換基を有していてもよく、1 以上のヘテロ原子を有していてもよく環の一部が飽和されていてもよい 5-14 員芳香族基を示す。

3 2. PPAR  $\alpha$  および  $\gamma$  のデュアルアゴニスト作用に基づく医薬である請求項 3 1 記載の医薬。

3 3. PPAR  $\alpha$ 、 $\beta$  ( $\delta$ ) および  $\gamma$  のトリプルアゴニスト作用に基づく医薬である請求項 3 1 記載の医薬。

3 4. インスリン抵抗性改善剤である請求項 3 1 ないし 3 3 いずれか 1 項記載の医薬。

3 5. 糖尿病の予防・治療剤である請求項 3 1 ないし 3 3 いずれか 1 項記載の医薬。

3 6. X 症候群の予防・治療剤である請求項 3 1 ないし 3 3 いずれか 1 項記載の医薬。

3 7. 糖尿病合併症の予防・治療剤である請求項 3 1 ないし 3 3 いずれか 1 項記載の医薬。

3 8. 高脂血症の予防・治療剤である請求項 3 1 ないし 3 3 いずれか 1 項記載の医薬。

3 9. 脂質低下剤である請求項 3 1 ないし 3 3 いずれか 1 項記載の医薬。

4 0. 肥満症の予防・治療剤である請求項 3 1 ないし 3 3 いずれか 1 項記載の医薬。

4 1. 抗骨粗鬆症治療剤である請求項 3 1 ないし 3 3 いずれか 1 項記載の医薬。

4 2. 抗炎症作用剤である請求項 3 1 ないし 3 3 いずれか 1 項記載の医薬。

4 3. 消化器疾患の予防・治療剤である請求項 3 1 ないし 3 3 いずれか 1 項記載の医薬。

４４．消化器疾患が、１）消化管の炎症性疾患、２）消化管の増殖性疾患、および３）消化管の潰瘍性疾患から選ばれる１の疾患である請求項４３記載の医薬。

４５．消化管の炎症性疾患が、１）潰瘍性大腸炎、２）クローン病、３）膵炎、および４）胃炎から選ばれる１の疾患である請求項４４記載の医薬。

４６．消化管の炎症性疾患が潰瘍性大腸炎である請求項４４記載の医薬。

４７．請求項１ないし３０いずれか１項記載の化合物を有効成分とするインスリン抵抗性改善作用が有効な疾患に対する予防・治療剤。

４８．消化管の増殖性疾患が、１）消化管の良性腫瘍、２）消化管のポリープ、３）遺伝的ポリポーシス症候群、４）結腸癌、５）直腸癌、および６）胃癌から選ばれる１の疾患である請求項４４記載の消化器疾患の予防・治療剤。

４９．エネルギー代謝改善作用に基づく１）狭心症および心筋梗塞症、ならびにそれらの後遺症、２）老人性痴呆症、３）脳血管性痴呆の予防・治療剤である請求項３１ないし３３いずれか１項記載の医薬。

５０．免疫調節作用剤である請求項３１ないし３３いずれか１項記載の医薬。

５１．癌疾患の治療・予防剤である請求項３１ないし３３いずれか１項記載の医薬。

５２．請求項１ないし３０いずれか１項記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与してインスリン抵抗性改善作用が有効な疾患を予防・治療する方法。

５３．請求項１ないし３０いずれか１項記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物をインスリン抵抗性改善作用が有効な疾患に対する予防・治療剤の製造に用いること。

５４．一般式（Ｉ）で表されるカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物、および薬理学上許容される担体を含む医薬組成物。

５５．請求項１ないし３０いずれか一項記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与して、PPAR $\alpha$ および $\gamma$ のデュアルアゴニスト作用またはPPAR $\alpha$ 、 $\beta$ （ $\delta$ ）および $\gamma$ のトリプルアゴニスト作用が有効な疾患を予防・治療する方法。

56. 請求項1ないし30いずれか一項記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物をPPAR $\alpha$ および $\gamma$ のデュアルアゴニスト作用またはPPAR $\alpha$ 、 $\beta$ ( $\delta$ )および $\gamma$ のトリプルアゴニスト作用が有効な疾患の予防・治療剤の製造に用いる用途。

57. 疾患が糖尿病、X症候群、糖尿病合併症、高脂血症、脂質低下が有効な疾患、肥満症、骨粗鬆症、抗炎症作用が有効な疾患、1) 潰瘍性大腸炎、クローン病、膵炎および胃炎を含む消化管の炎症性疾患、2) 消化管の良性腫瘍、消化管のポリープ、遺伝的ポリポーシス症候群、結腸癌、直腸癌および胃癌を含む消化管の増殖性疾患、および3) 消化管の潰瘍性疾患を含む消化器疾患、エネルギー代謝改善作用に基づく1) 狭心症および心筋梗塞症、ならびにそれらの後遺症、2) 老人性痴呆症、3) 脳血管性痴呆、免疫調節作用が有効な疾患、または癌疾患である請求項55に記載した方法。

58. 疾患が糖尿病、X症候群、糖尿病合併症、高脂血症、脂質低下が有効な疾患、肥満症、骨粗鬆症、抗炎症作用が有効な疾患、1) 潰瘍性大腸炎、クローン病、膵炎および胃炎を含む消化管の炎症性疾患、2) 消化管の良性腫瘍、消化管のポリープ、遺伝的ポリポーシス症候群、結腸癌、直腸癌および胃癌を含む消化管の増殖性疾患、および3) 消化管の潰瘍性疾患を含む消化器疾患、エネルギー代謝改善作用に基づく1) 狭心症および心筋梗塞症、ならびにそれらの後遺症、2) 老人性痴呆症、3) 脳血管性痴呆、免疫調節作用が有効な疾患、または癌疾患である請求項56に記載した用途。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/03866

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07C59/64, 59/66, 59/68, 59/72, 59/90, 233/25, 251/50, 251/52, 251/54, 255/54, 271/22, 271/28, 271/58, 309/73, 309/75, 311/17, 317/22, C07D213/64, 213/65, 215/20, 215/22, 295/18,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07C59/64, 59/66, 59/68, 59/72, 59/90, 233/25, 251/50, 251/52, 251/54, 255/54, 271/22, 271/28, 271/58, 309/73, 309/75, 311/17, 317/22, C07D213/64, 213/65, 215/20, 215/22, 295/18, 317/72,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

STN (CA, REGISTRY)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/18066 A1 (Sankyo Co., Ltd.), 15 April, 1999 (15.04.99), Full text & EP 1026149 A1	1-4, 9, 29, 31-35, 37-48, 50, 51, 53, 54, 56, 58
X	PAUL W. YOUNG et al., "Identification of High-Affinity Binding Sites for the Insulin Sensitizer Rosiglitazone (BRL-49653) in Rodent and Human Adipocytes Using a Radioiodinated Ligand for Peroxisomal Proliferator-Activated Receptor $\gamma$ ", The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1997, Vol.284, No.2, pages 751 to 759	1-3, 5, 31-51, 53, 54, 56, 58

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
03 July, 2002 (03.07.02)

Date of mailing of the international search report  
16 July, 2002 (16.07.02)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/03866

## C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	David HAIGH et al., "Non-thiazolidinedione Antihyperglycaemic Agents. Part 3: The Effects of Stereochemistry on the Potency of $\alpha$ -Methoxy- $\beta$ -Phenylpropanoic Acids", Bioorganic & Medicinal Chemistry, 1999, Vol.7, No.5, pages 821 to 830	1-3, 5, 31-51, 53, 54, 56, 58
X	JP 57-64639 A (Nippon Zoki Pharmaceutical Co., Ltd.), 19 April, 1982 (19.04.82), Full text (Family: none)	1, 2, 29, 31-33, 42-46, 54, 56, 58
X	DE 3026924 A1 (Klinge Pharma GmbH & Co.), 28 February, 1982 (28.02.82), Tables 1, 2 (Family: none)	1-3, 5, 10, 11, 17, 19, 20, 28, 29, 31-33, 38-40, 54, 56, 58
X	WO 89/03819 A1 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), 05 May, 1989 (05.05.89), Full text & EP 394440 A1 & US 4999378 A & JP 2-56452 A	1-3, 5, 29, 31-33, 38-40, 54, 56, 58
X	EP 543662 A2 (Sankyo Co., Ltd.), 26 May, 1993 (26.05.93), Full text & JP 6-25118 A	1-3, 5, 29, 31-35, 37-41, 47, 53, 54, 56, 58
X	WO 94/13650 A1 (SmithKline Beecham Pharmaceuticals), 23 June, 1994 (23.06.94), Full text & JP 8-504199 A	1-3, 5, 29, 31-33, 35, 37-40, 53, 54, 56, 58
X	WO 94/01420 A1 (SmithKline Beecham Pharmaceuticals), 20 January, 1994 (20.01.94), Full text & EP 648212 A1 & JP 7-508747 A	1-3, 5, 29, 31-33, 35, 37-40, 53, 54, 56, 58
X	WO 95/03288 A1 (SmithKline Beecham PLC), 02 February, 1995 (02.02.95), Full text (Family: none)	1-3, 5, 29, 31-33, 35, 37-40, 53, 54, 56, 58
X	"Nuovi Coloranti Per Miste Poliestere/Cotone", Tintoria, 1996, Vol.93, No.5, pages 34 to 39	1-3, 15, 27-29
X	D GIBSON et al., "Anthraquinone intercalators as carrier molecules for second-generation platinum anticancer drugs", European Journal of Medicinal Chemistry, 1997, Vol.32, No.10, pages 823 to 831	1-3, 9, 14, 27, 29



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/03866

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 90/06920 A1 (Mitsubishi Kasei Corp.), 28 June, 1990 (28.06.90), Full text & JP 2-169584 A	1, 2, 29, 31- 33, 49, 54, 56, 58
X	EP 219308 A2 (Merck Frosst Canada Inc.), 22 April, 1987 (22.04.87), Full text & JP 62-93277 A	1, 2, 29, 31- 33, 42-46, 49, 54, 56, 58
P	JP 2001-261612 A (Mitsui Chemicals, Ltd.), 26 September, 2001 (26.09.01), Full text (Family: none)	1-3, 5, 10, 11, 17, 18, 28, 29, 31-51, 53, 54, 56, 58
P	WO 01/55086 A1 (Novo Nordisk A/S), 02 August, 2001 (02.08.01), Full text & US 2001/41709 A	1, 2, 29, 31- 51, 53, 54, 56, 58
P	WO 01/55085 A1 (Novo Nordisk A/S), 02 August, 2001 (02.08.01), Full text (Family: none)	1, 2, 29, 31- 51, 53, 54, 56, 58
P	Rico LAVOIE et al., "Design and Synthesis of a Novel Class of Histone Deacetylase Inhibitors", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2001, Vol.11, NO.21, pages 2847 to 2850	1-3, 15, 27- 29, 31-33, 48, 51, 54, 56, 58

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP02/03866

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 52, 55, 57

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 52, 55, and 57 fall under the category of methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☒ Claims Nos.: 1-21, 23-25, 27-29, 31-51, 53, 54, 56, 58

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

No inventive technical features are described and the claims are not sufficiently supported by the description. Consequently, claims 1-21, 23-25, 27-29, 31-51, 53, 54, 56, and 58 do not comply with the requirements (continued to extra sheet)

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest** ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/03866

## Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 317/72, 333/16, 417/04, A61K31/192, 31/27, 31/357, 31/381, 31/40, 31/425, 31/427, 31/44, 31/47, 31/4704, A61P1/00, 1/04, 1/18, 3/04, 3/06, 3/10, 9/10, 19/10, 25/28, A61P29/00, 35/00, 37/02, 43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

## Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 333/16, 417/04, A61K31/192, 31/27, 31/357, 31/381, 31/40, 31/425, 31/427, 31/44, 31/47, 31/4704, A61P1/00, 1/04, 1/18, 3/04, 3/06, 3/10, 9/10, 19/10, 25/28, A61P29/00, 35/00, 37/02, 43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

## Continuation of Box No.I-2 of continuation of first sheet(1)

as provided for in Article 6 of the PCT and Rule 6.3(a) of the Regulations under the PCT.

A technical feature common to the choices in claim 1 and the other claims is the structural part "C-W (W is carboxyl)." However, some compounds having this structural part and having dual agonistic activity against PPAR  $\alpha$  and  $\gamma$  are already known (for example, WO 99/08501 A2; *Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A.*, 1997, Vol. 94, pp.4312-4317, 4318-4323; and WO 99/16758 A1). This structural part cannot hence be regarded as a technically characteristic structural part. Consequently, no technical feature is given in claim 1 and the other claims.

Compounds capable of interacting with a receptor are usually limited to ones having a specific stereostructure, specific molecular size, specific hydrophilicity/hydrophobicity, specific functional group, etc. However, that the many compounds involved in claim 1 and the other claims are dual agonists (or triple agonists) against PPAR  $\alpha$  and  $\gamma$  (in some cases, further against PPAR  $\beta(\delta)$ ) is not sufficiently supported by the description.

Therefore, an international search was made for the compounds wherein R<sup>1</sup> is carboxyl or C<sub>1-6</sub> alkyl or alkoxy, L, X, and T each is an alkylene, alkenylene, or alkynylene group having two atoms of oxygen, sulfur, or nitrogen or an alkenylene or alkynylene group optionally containing an oxygen, sulfur, or nitrogen atom, Z is 1,3-phenylene, 1,4-phenylene, or a cyclic indole group, and M is methylene and for the medicinal composition containing any of these compounds as the active ingredient.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07C59/64, 59/66, 59/68, 59/72, 59/90, 233/25, 251/50, 251/52, 251/54, 255/54, 271/22, 271/28, 271/58, 309/73, 309/75, 311/17, 317/22, C07D213/64, 213/65, 215/20, 215/22, 295/18, 317/72, 333/16, 417/04, A61K31/192, 31/27, 31/357, 31/381, 31/40, 31/425, 31/427, 31/44, 31/47, 31/4704, A61P1/00, 1/04, 1/18, 3/04, 3/06, 3/10, 9/10, 19/10, 25/28

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07C59/64, 59/66, 59/68, 59/72, 59/90, 233/25, 251/50, 251/52, 251/54, 255/54, 271/22, 271/28, 271/58, 309/73, 309/75, 311/17, 317/22, C07D213/64, 213/65, 215/20, 215/22, 295/18, 317/72, 333/16, 417/04, A61K31/192, 31/27, 31/357, 31/381, 31/40, 31/425, 31/427, 31/44, 31/47, 31/4704, A61P1/00, 1/04, 1/18, 3/04, 3/06, 3/10, 9/10, 19/10, 25/28

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
STN (CA, REGISTRY)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 99/18066 A1 (三共株式会社) 1999. 04. 15、全文 & EP 1026149 A1	1-4, 9, 29, 31-35, 37-48, 50, 51, 53, 54, 56, 58
X	PAUL W. YOUNG et al., "Identificarion of High-Affinity Binding Sites for the Insulin Sensitizer Rosiglitazone (BRL-49653) in Rodent and Human Adipocytes Using a Radioiodinated Ligand for Peroxisomal Proliferator-Activated Receptor $\gamma$ ", The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1997, Vol. 2	1-3, 5, 31-51, 53, 54, 56, 58

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03. 07. 02

国際調査報告の発送日

16.07.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

吉住 和之



4H

9165

電話番号 03-3581-1101 内線 3483

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	84, No. 2, p. 751-759	
X	DAVID HAIGH et al., "Non-thiazolidinedione Antihyperglycaemic Agents. Part 3: The Effects of Stereochemistry on the Potency of $\alpha$ -Methoxy- $\beta$ -Phenylpropanoic Acids", Bioorganic & Medicinal Chemistry, 1999, Vol. 7, No. 5, p. 821-830	1-3, 5, 31-51, 53, 54, 56, 58
X	J P 57-64639 A (日本臓器製薬株式会社) 1982. 04. 19、全文 (ファミリーなし)	1, 2, 29, 31-33, 42-46, 54, 56, 58
X	DE 3026924 A1 (Klinge Pharma GmbH & Co) 1982. 02. 28、表1、2 (ファミリーなし)	1-3, 5, 10, 11, 17, 19, 20, 28, 29, 31-33, 38-40, 54, 56, 58
X	WO 89/03819 A1 (大塚製薬株式会社) 1989. 05. 05、全文 & EP 394440 A1 & US 4999378 A & J P 2-56452 A	1-3, 5, 29, 31-33, 38-40, 54, 56, 58
X	EP 543662 A2 (三共株式会社) 1993. 05. 26、全文 & J P 6-25118 A	1-3, 5, 29, 31-35, 37-41, 47, 53, 54, 56, 58
X	WO 94/13650 A1 (SmithKline Beecham Pharmaceuticals) 1994. 06. 23 全文 & J P 8-504199 A	1-3, 5, 29, 31-33, 35, 37-40, 53, 54, 56, 58
X	WO 94/01420 A1 (SmithKline Beecham Pharmaceuticals) 1994. 01. 20 全文 & EP 648212 A1 & J P 7-508747 A	1-3, 5, 29, 31-33, 35, 37-40, 53, 54, 56, 58
X	WO 95/03288 A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 1995. 02. 02 全文 (ファミリーなし)	1-3, 5, 29, 31-33, 35, 37-40, 53, 54, 56, 58
X	"NUOVI COLORANTI PER MISTE POLIESTERE/COTONE", Tintoria, 1996, Vol. 93, No. 5, p. 34-39	1-3, 15, 27-29
X	D GIBSON et al., "Anthraquinone intercalators as carrier molecules for second-generation platinum anticancer drugs", European Journal of Medicinal Chemistry, 1997, Vol. 32, No. 10, p. 823-831	1-3, 9, 14, 27, 29

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 90/06920 A1 (三菱化成株式会社) 1990. 06. 28 全文 & JP 2-169584 A	1, 2, 29, 31-33, 49, 54, 56, 58
X	EP 219308 A2 (MERCK FROSST CANADA INC.) 1987. 04. 22 全文 & JP 62-93277 A	1, 2, 29, 31-33, 42-46, 49, 54, 56, 58
P	JP 2001-261612 A (三井化学株式会社) 2001. 09. 26 全文 (ファミリーなし)	1-3, 5, 10, 11, 17, 18, 28, 29, 31-51, 53, 54, 56, 58
P	WO 01/55086 A1 (NOVO NORDISK A/S) 2001. 08. 02 全文 & US 2001/41709 A	1, 2, 29, 31-51, 53, 54, 56, 58
P	WO 01/55085 A1 (NOVO NORDISK A/S) 2001. 08. 02 全文 (ファミリーなし)	1, 2, 29, 31-51, 53, 54, 56, 58
P	RICO LAVOIE et al., "Design and Synthesis of a Novel Class of Histone Deacetylase Inhibitors", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2001, Vol. 11, No. 21, p. 2847-2850	1-3, 15, 27-29, 31-33, 48, 51, 54, 56, 58

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 52、55、57 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲52、55、57は治療による人体の処置方法に該当し、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☒ 請求の範囲 1-21, 23-25, 27-29, 31-51, 53, 54, 56, 58 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、  
発明の技術的特徴が記載されておらず、また明細書により十分な裏付けがされていないため、請求の範囲1-21, 23-25, 27-29, 31-51, 53, 54, 56, 58はPCT6条及びPCT規則6.3(a)に規定する要件を満たしていない。  
(第7頁に続く)
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## (第 I 欄 2. の続き)

請求の範囲 1 等の各選択肢に共通する技術的特徴は構造部分「C-W (Wはカルボキシ基)」であるが、この構造部分を有し PPAR $\alpha$  及び  $\gamma$  のデュアルアゴニスト活性を有する化合物はすでにいくつか知られており (例えば WO 99/08501 A2、Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A., 1997, Vol. 94, p. 4312-4317, 4318-4323、WO 99/16758 A1)、この構造部分を技術的に特徴のある構造部分ということとはできない。とすると請求の範囲 1 等には技術的特徴が記載されていないということになる。

また、受容体と相互作用できる化合物は、特定の立体構造、分子の大きさ、親水・疎水性、官能基等を有するものに限られるのが通常である。にもかかわらず、明細書においては請求の範囲 1 等に包含される多くの化合物が PPAR $\alpha$  及び  $\gamma$  (さらには場合によって PPAR $\beta$  ( $\delta$ )) のデュアルアゴニスト (さらにはトリプルアゴニスト) であることの裏付けが十分に示されていない。

したがって、国際調査は、R<sup>1</sup>がカルボキシ基、炭素数 1 ないし 6 のアルキル基またはアルコキシ基であり、L、X 及び T が酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を 2 含むアルキレン基、アルケニレン基又はアルキニレン基であるか、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を含んでもよいアルケニレン基又はアルキニレン基であり、Z が 1, 3-フェニレン基、1, 4-フェニレン基又はインドール環基であり、M がメチレン基である化合物及びそれを有効成分とする医薬組成物について行った。

(発明の属する分野の分類の続き) A61P29/00, 35/00, 37/02, 43/00

(調査を行った分野の分類の続き) A61P29/00, 35/00, 37/02, 43/00



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**